

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 160

DE

La Leucocytose

AU COURS DE

La Fièvre Typhoïde

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Juillet 1899

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Francisque MARTEL

Né à Lyon, le 1^{er} Novembre 1873

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon



LYON

IMPRIMERIE MOUGIN-RUSAND, WALTENER & C^{ie} SUCCESSIONS

3, RUE STELLA, 3

—
1899

DE LA LEUCOCYTOSE

au cours de

La Fièvre Typhoïde

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 160

DE
La Leucocytose

AU COURS DE

La Fièvre Typhoïde

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 13 Juillet 1899

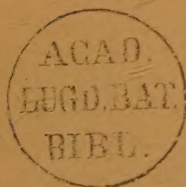
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Francisque MARTEL

Né à Lyon, le 1^{er} Novembre 1873

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon



LYON

IMPRIMERIE MOUGIN-RUSAND, WALTENER & C^{ie} SUCCESEURS

3, RUE STELLA, 3

1899

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales	GAYET.
Physique médicale	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée	CAZENEUVE.
Anatomie.	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie	LORTET.
Physiologie	TESTUT.
Pathologie interne	RENAUT.
Pathologie externe	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TEISSIER.
Anatomie pathologique	AUGAGNEUR.
Médecine opératoire.	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée	TRIPPIER.
Médecine légale	POLLOSSON (M.)
Hygiène	ARLOING.
Thérapeutique	LACASSAGNE.
Pharmacie	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants WEILL, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx LANNOIS —
Accouchements. POLLOSSON (A.)
Botanique. BEAUVISAGE.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	ROLLET.	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVE-JOSSERAND.
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BÉRARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.)	VALLAS.	PIC.	SAMBUC.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LÉPINE, Président; M. LANNOIS, Assesseur;

MM. COLLET et PIC, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

INTRODUCTION

MM. Lépine et Lyonnet, au cours de leurs intéressantes recherches sur *les Effets de la toxine typhique chez le chien*, étudiant les variations leucocytaires sur leurs animaux en expérience, ont trouvé, chez ceux qui résistaient à une ou plusieurs injections, une augmentation très notable du nombre des globules blancs, tandis qu'au contraire, chez ceux qui succombaient rapidement, ce nombre diminuait sensiblement. Des résultats à peu près semblables avaient déjà été obtenus par la plupart des expérimentateurs au cours des diverses infections ou intoxications : mais l'infection typhique expérimentale n'avait pas encore été étudiée à ce point de vue, et c'est à MM. Lépine et Lyonnet que revient l'honneur de ces premières recherches.

D'après les travaux des expérimentateurs sur la leucocytose il semble donc exister une relation entre le degré de résistance des animaux et le nombre plus ou moins élevé des globules blancs que l'on trouve dans leur sang.

Sur les conseils de M. le professeur Lépine, il nous a paru intéressant de rechercher si cliniquement, chez les malades atteints de fièvre typhoïde, on retrouvait cette même relation.

Mais avant de commencer l'exposé de notre travail, nous tenons à remercier nos maîtres des Hôpitaux et de la Faculté.

Que M. le professeur Lépine veuille bien recevoir ici tous nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en voulant accepter la présidence de notre thèse.

M. le docteur Lyonnet, médecin des Hôpitaux, s'est toujours montré envers nous d'une telle bienveillance, que les remerciements que nous pourrions lui adresser seront bien impuissants à exprimer toute la reconnaissance que nous lui devons.

Nous sommes heureux d'avoir pu suivre l'enseignement pratique et les conseils éclairés de MM. les professeurs agrégés Gangolphe et A. Pollosson, qui ont toujours été pour nous des maîtres affables et dévoués : qu'ils soient persuadés de notre profonde gratitude.

Nous garderons un excellent souvenir du semestre d'externat que nous avons passé à l'Antiquaille, dans le service de M. le professeur Augagneur.

Qu'il nous soit encore permis d'adresser tous nos remerciements à MM. Audry et Josserand, médecins des Hôpitaux, pour les excellents conseils qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer pendant l'année d'externat passée dans leurs services.

Que M. le professeur agrégé Pic daigne accepter ici nos plus vifs remerciements pour la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

CHAPITRE PREMIER

De la leucocytose au cours des maladies infectieuses

La leucocytose, ou variation quantitative et qualitative des globules blancs du sang et de la lymphe, est un phénomène qui a été beaucoup étudié par les expérimentateurs et les cliniciens, surtout depuis que Metchnikoff a montré le rôle des leucocytes comme défenseurs de l'organisme.

Les nombreuses modifications que subissent ces cellules dans leur nombre et dans leur forme au cours des maladies infectieuses, devaient faire soupçonner l'importance de la tâche qui leur est dévolue : et actuellement la plupart des auteurs s'accordent à considérer les leucocytes comme des agents actifs de défense contre les éléments infectieux (microbes,

toxines, etc.), et à voir dans l'augmentation de leur nombre, dans l'*hyperleucocytose*, l'expression d'un processus de défense plus actif et la preuve d'une réaction énergique de l'organisme. Mais la leucocytose n'est pas caractérisée par cette seule variation du nombre des globules blancs ; à côté des anomalies de nombre se placent des altérations morphologiques ; de telle sorte qu'on observe, — en même temps, — des différences quantitatives, et des modifications dans le rapport qui existe normalement entre les formes variées de globules blancs.

La leucocytose se trouve ainsi caractérisée par deux espèces d'anomalies : 1° modifications du nombre des leucocytes pris dans leur ensemble ; 2° altérations de forme des leucocytes ou plutôt variations du rapport normal des formes leucocytaires entre elles.

Dans cette étude sur la leucocytose au cours de la fièvre typhoïde, nous avons envisagé seulement un côté de la question : nous nous sommes attaché à noter, au cours de la dothièmentérie, les variations du *nombre* des leucocytes, sans tenir compte de leurs différentes formes. C'est pourquoi parmi les travaux antérieurs sur la leucocytose en général, nous citerons surtout ceux qui ont été faits au point de vue de la « quantité » des leucocytes, sans toutefois passer complètement sous silence ceux qui ont trait à leur « qualité », c'est-à-dire aux rapports des différentes formes leucocytaires entre elles.

Mais avant d'aborder les nombreuses théories qui ont été émises pour expliquer la leucocytose dans les états infectieux, il est utile de rappeler brièvement les

formes de globules blancs que les auteurs s'accordent à reconnaître actuellement dans le sang normal.

On distingue depuis les travaux de Max Schultze, de beaucoup d'autres auteurs, et, en particulier, d'Ehrlich, quatre variétés principales de globules blancs : lymphocytes, mononucléaires, polynucléaires, éosinophiles.

Les lymphocytes sont de petites cellules arrondies, un peu plus volumineuses qu'un globule rouge, et dont le noyau occupe la presque totalité. Les mononucléaires se présentent sous la forme de grosses cellules de 15 à 20 μ de diamètre, à noyau vésiculeux, généralement périphérique. Entre le lymphocyte et le grand leucocyte mononucléaire, on constate toutes les transitions. Les polynucléaires, qui seraient mieux nommés leucocytes à noyau polylobé, ne contiennent, en général, qu'un noyau. Mais par suite de la fragmentation de celui-ci, ils paraissent en contenir plusieurs : les dimensions des polynucléaires sont inférieures à celles des mononucléaires adultes.

Les cellules éosinophiles sont des cellules arrondies, plus grosses que les polynucléaires : leur noyau est formé, le plus souvent de deux ou trois masses arrondies, qui pourraient faire confondre cette variété de cellules avec les polynucléaires ; mais ces masses nucléaires sont vésiculeuses, remplies de chromatine liquide, et peu colorables. Le protoplasma de ces cellules contient de grosses granulations arrondies, régulièrement rangées les unes près des autres, granulations qui fixent les couleurs acides d'aniline, entre autres l'éosine, qui en est le type.

Ces différentes formes leucocytaires existeraient, dans le sang de l'homme adulte, dans des proportions définies et constantes. Il y aurait 60 pour 100 de polynucléaires; 38 pour 100 de mononucléaires 1 à 2 pour 100 d'éosinophiles (Th. de Jolly) (1). Quant au nombre absolu des leucocytes contenus dans un millim. cube de sang, Malassez, Grancher, Hayem, donnent des chiffres variant de 3.000 à 6.000. Haller envisage qu'il y a excès de globules blancs au-dessus de 10.000, et une diminution anormale au-dessous de 4.000. Pour donner plus de précision aux termes employés, nous désignerons par *hyperleucocytose* l'élévation du nombre des leucocytes au-dessus du chiffre normal de 5.000 à 7.000; et par *hypoleucocytose* l'abaissement au-dessous de ces chiffres.

Les premiers auteurs qui s'occupèrent de la leucocytose, voyant, dans l'augmentation du nombre des leucocytes, le fait principal et caractéristique de ce phénomène, la considéraient comme l'effet d'une simple surexcitation des organes producteurs de leucocytes (Virchow): le tissu lymphogène irrité, sécrétait une lymphe plus concentrée, plus riche en cellules; cette lymphe, déversée dans le torrent circulatoire, rendait le sang riche en leucocytes. Hayem, qui avait constaté parfois, au lieu et place de l'augmentation, une diminution du nombre de ces éléments, pensait que dans les deux cas il faut mettre en cause un

(1) Jolly. *Recherches sur la valeur morphologique des globules blancs*. Thèse, Paris, 1898.

trouble de l'activité des organes producteurs des globules blancs.

Ainsi, au début, les modifications du nombre des leucocytes s'expliquaient assez simplement par l'hypothèse d'une superproduction ou d'une insuffisance de formation de ces éléments. Plus tard, les propriétés des globules blancs étant mieux connues, leur rôle de défense mieux défini, on fut amené à formuler une théorie de la leucocytose dans laquelle intervint autre chose que des modifications de la genèse des leucocytes : on parla alors de *chimiotaxisme*. Depuis longtemps déjà, Pfeiffer et Stahl (1) avaient remarqué que certaines cellules végétales femelles attiraient les cellules mâles; il y avait dans ces cas, disaient-ils, *une chimiotaxie positive*; à côté de cette sensibilité attractive, il en est une autre, *chimiotaxie négative*, en vertu de laquelle certaines substances sont une cause de répulsion pour des cellules douées de sensibilité.

Metchnikoff, après Leber, Gabritschewsky, Massart et Bordet, Büchner, appliqua cette double propriété aux globules blancs du sang; et d'après lui, il faut entendre par *chimiotaxie*, la sensibilité des cellules phagocytaires (leucocytes, cellules endothéliales du système vasculaire, etc.), pour la constitution chimique d'un corps étranger introduit dans l'organisme. Il y a une *chimiotaxie positive* quand les cellules sont sensibles aux microbes ou à leurs produits toxiques de sécrétion : la *chimiotaxie négative*, — qui se rencontre

(1) Stahl. *Botanische Zeitung*, 1884.

beaucoup plus rarement, — consiste dans la répulsion de ces mêmes cellules vis-à-vis des microbes ou de leurs toxines.

Des faits nombreux avaient fourni la preuve que des substances d'origine microbienne (ptomaïnes de la putréfaction, extraits de cultures stérilisées de *staphylococcus pyogenes aureus*, etc.), ont le pouvoir d'attirer les leucocytes d'un animal vers le point où on les a inoculées. Il était rationnel d'utiliser ces faits nouveaux pour l'interprétation du phénomène de la leucocytose : expérimentalement on démontra l'action immédiate, sur la valeur leucocytaire du sang, de substances d'origine les plus variées et de composition très dissemblable, introduites dans la circulation par la voie veineuse; l'expérimentation prouva, en outre, que cette leucocytose ne se traduisait pas simplement par une augmentation du nombre des leucocytes, mais qu'elle comprenait trois stades successifs : hypoleucocytose, hyperleucocytose, retour progressif à l'état normal.

La leucocytose expérimentale a pu être provoquée par des cultures vivantes, des cultures stérilisées ou filtrées, par des sucs et des extraits de tissus et d'organes divers (foie, rate, etc.), par des substances d'origine organique ou même inorganique les plus diverses. Les phénomènes observés au cours de ces expériences ont été interprétés de diverses façons...

Loewit regarde le premier stade, — l'hypoleucocytose, — comme la conséquence d'une destruction, d'une dissolution d'un certain nombre de leucocytes du sang

en circulation, dissolution qui serait provoquée par la présence de la substance étrangère introduite dans le sang. Cette *leucolyse* amenant l'hypoleucocytose est suivie bientôt d'une hypergenèse de leucocytes, résultant, comme le pensait Virchow, de la suractivité des organes lymphogènes.

La théorie de la leucolyse doit être rejetée : en effet les substances, regardées comme capables de provoquer cette leucolyse par leur présence dans le sang, n'ont aucune action destructive sur les leucocytes *in vitro*. Quel mécanisme faut-il donc invoquer pour expliquer les variations de nombre des leucocytes, si non une distribution anormale des globules blancs dans l'économie.

La leucocytose a dès lors une interprétation toute différente, dans laquelle les propriétés chimiotactiques des globules blancs jouent un rôle prépondérant. Dans une première phase de l'infection, l'hypoleucocytose résulterait de l'attraction des leucocytes vers le point de l'inoculation et vers les organes où la substance nocive s'est accumulée ; dans une deuxième période, l'hyperleucocytose proviendrait de l'afflux des leucocytes dans le sang, qui se trouve à ce moment imprégné de la substance nocive ; il y aurait simultanément hyperproduction de leucocytes dans les organes lymphogènes.

Cette théorie de la leucocytose expérimentale a été introduite en pathologie par Werigo (1),

(1) Werigo. Les globules blancs protecteurs du sang (*Annales Institut Pasteur*, 1892.)

Rieder (1), Demoor (2), Schultz (3), etc. Ayant remarqué d'une part la disparition rapide des bactéries injectées dans le sang, et d'autre part la diminution précoce du nombre des globules blancs dans ce même milieu, Werigo fut conduit à penser que les leucocytes disparaissent du sang en circulation parce qu'ils englobent les bactéries et les emportent dans la rate, le foie, etc. Pour vérifier cette hypothèse, il a examiné ces organes chez les animaux en expérience, et ses recherches microscopiques lui ont montré la présence d'un nombre considérable de leucocytes dans ces organes. Comment Werigo interprète-t-il la succession de ces phénomènes ? « Immédiatement après l'injection des bactéries, celles-ci qui circulent dans le sang, arrivent dans la rate ; là, elles sont englobées par les cellules phagocytaires de cet organe sans que les leucocytes prennent part à leur rétention : mais, depuis le moment où les bactéries se trouvent dans le tissu de la rate, elles y sécrètent des poisons ; ces derniers attirent les leucocytes qui passent par les vaisseaux de cet organe, et les laissent s'arrêter et se diriger vers les bactéries : ainsi, grâce à cette attraction exercée par les produits bactériens, les leucocytes se rassemblent de plus en plus dans le tissu de

(1) Rieder. *Beitrag zur Kenntniss der Leucocytose*. — Leipzig, 1892.

(2) Mlle Everard et Demoor. Sur les modifications des globules blancs dans les maladies infectieuses (*Annales de la Société des sciences médicales de Bruxelles*, 1892.)

(3) Schultz. *Deutsch. Archiv. f. klin. Medicin*, 1893.

la rate. » Donc, un fait serait constant, c'est la diminution immédiate du nombre des globules blancs du sang, diminution qui peut être suivie d'une augmentation, se produisant seulement lorsque l'animal survit à l'injection pendant un temps plus ou moins long.

Mlle Everard et Demoor ont également montré que l'injection de cultures microbiennes détermine en premier lieu l'abaissement du nombre des leucocytes; puis lorsque l'animal résiste à l'infection, la période d'hypoleucocytose est suivie d'une phase d'hyperleucocytose, et enfin le sang reprend ses caractères normaux: le stade typique d'hyperleucocytose faisant défaut chez les animaux qui succombent rapidement à l'infection.

Plus tard, Chatenay en 1894, étudiant « les réactions leucocytaires sous l'influence des injections de certaines toxines animales et végétales » (1), aurait observé les mêmes phénomènes. Lorsque la dose de toxine injectée est mortelle, ou si la mort survient rapidement, on a une hypoleucocytose progressive; lorsqu'on note des oscillations dans le nombre des leucocytes, cela indique une intoxication grave.

Si l'animal en expérience a été vacciné, la dose mortelle produit une réaction variable: le plus souvent on voit une hyperleucocytose plus ou moins forte, suivant le degré de son immunisation.

Dans un second mémoire (2), Demoor, en 1895, confirmant ses recherches antérieures, en y ajoutant

1) Chatenay. Thèse de Paris, 1894.

2) Demoor. *Journal des Sciences Médicales* de Bruxelles, 1895.

des faits observés en clinique, expose ainsi les résultats de ses observations : « Quand l'organisme humain ou l'organisme animal est envahi par l'infection, on constate habituellement un premier stade, caractérisé par une hypoleucocytose intense; ce stade coïncide avec le début de l'attaque, et peut ne durer que quelques heures; sa courte durée peut parfois le faire passer inaperçu. A ce stade succède généralement l'hyperleucocytose; celle-ci persiste aussi longtemps que la maladie elle-même, et devient de moins en moins apparente lorsque les symptômes s'amendent et que la maladie décline ou s'éteint. Lorsque pendant le processus infectieux l'hyperleucocytose ne se produit pas, le danger de mort paraît plus grand. Enfin, si la leucocytose est irrégulière, si elle présente des séries de haut et de bas, on remarque un rapport apparent entre cette irrégularité et la marche de la maladie, qui traîne ou expose le malade à des rechutes. »

Ainsi, pour Demoor, l'évolution du nombre des leucocytes offrirait cliniquement les mêmes caractères que chez les animaux auxquels on a injecté certaines substances toxiques. Mais en est-il toujours ainsi, et retrouve-t-on en clinique, au cours des maladies infectieuses, les trois phases successives d'hypoleucocytose, d'hyperléucocytose, de retour à l'état normal?

Avant de rappeler les nombreuses recherches faites à ce sujet, citons encore dans le domaine de l'expérimentation les travaux plus récents de l'Ecole lyonnaise.

En 1897, MM. Nicolas et Courmont ont étudié « la

leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique » (1). Les résultats auxquels ils sont arrivés diffèrent un peu de ceux notés par les auteurs qui les ont précédés.

Ils distinguent deux cas : l'intoxication rapide et l'intoxication lente. « Dans l'intoxication rapide par des doses massives de toxine diphtérique, l'animal ne présente jamais d'hypoleucocytose : c'est le plus souvent une hyperleucocytose légère et plus rarement une hyperleucocytose extrêmement élevée qui traduit la réaction de l'organisme à l'intoxication. Dans les deux cas, le fait semble s'expliquer de la façon suivante : l'organisme véritablement sidéré par le poison, ou bien ne réagit pas, ou réagit d'une façon démesurée. »

Dans l'intoxication lente, ils n'auraient constaté qu'une seule fois sur sept, l'hypoleucocytose du début signalée par la plupart des auteurs : cette hypoleucocytose ne leur semble pas d'ailleurs être un phénomène favorable. L'intoxication lente produirait une hyperleucocytose dont le degré est variable « plutôt selon la susceptibilité de l'animal que selon la dose injectée ». En outre, pour eux, lorsque l'animal survit un certain temps, la réaction leucocytaire est souvent parallèle à la réaction thermique.

Plus récemment, MM. Lépine et Lyonnet (2), au cours de leurs recherches « sur les effets de la

(1) Nicolas et Courmont. *Archives de médecine expérimentale*, novembre 1897.

(2) Lépine et Lyonnet. Sur les effets de la toxine typhique chez le chien. (*Revue de médecine*, novembre 1898.)

toxine typhique chez le chien », ont étudié la leucocytose chez leurs animaux en expérience. Nous retrouverons plus loin l'analyse de ces travaux : qu'il nous suffise pour le moment de reproduire ici les conclusions auxquelles ils sont arrivés :

1° Lorsqu'un chien succombe rapidement à une injection de toxine typhique, les leucocytes subissent une diminution marquée;

2° Lorsqu'il succombe lentement ses globules blancs ne diminuent pas, mais augmentent légèrement;

3° Lorsqu'il résiste, ses globules augmentent soit le soir, soit surtout le lendemain de l'injection.

Ces résultats sont plus nets que ceux constatés par MM. Nicolas et Courmont : ils montrent que l'hyperleucocytose est bien « une réaction de défense » de l'organisme; MM. Lépine et Lyonnet l'ont en effet observée toutes les fois que les animaux en expérience ont résisté à l'injection de toxine typhique, et, au contraire, ils ont noté une diminution marquée des leucocytes lorsque les chiens ont succombé rapidement.

En somme, on peut synthétiser les opinions des divers auteurs précédents, à peu près identiques entre elles, soit pour les infections, soit pour les intoxications en général, en disant (1) « que les variations dans le nombre des leucocytes peuvent constituer un véritable baromètre de la résistance et de la défense de l'organisme ». *L'hyperleucocytose progressive* et régulière indique une résistance suffisante du sujet et comporte un pronostic favorable; *L'hypoleucocytose*

(1) Nicolas et Courmont, *loco citato*.

progressive est au contraire l'indice d'une résistance nulle, le pronostic est défavorable et la mort rapide ; *les oscillations* dans le chiffre des leucocytes dénotent une résistance de l'organisme mais insuffisante, la mort survient encore mais avec plus de lenteur. Telles sont les conclusions qui semblent actuellement admises par la plupart des auteurs à propos de la leucocytose expérimentale.

Si maintenant, abandonnant le domaine de l'expérimentation, nous passons dans celui de la clinique, nous trouvons là encore de nombreux travaux sur les variations de nombre des leucocytes au cours des maladies infectieuses. Les recherches faites à ce sujet sont multiples : on peut même dire qu'actuellement il n'est pas d'infection qui n'ait été étudiée à ce point de vue. C'est ainsi que la leucocytose a été notée au cours de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de la diphtérie, de la suppuration, du rhumatisme articulaire aigu, de l'érysipèle, de la fièvre intermittente, de l'influenza, de la coqueluche, etc.

Réservant la dothientérie pour une étude plus complète, voyons brièvement quels sont les résultats obtenus au cours des autres infections.

Dans la pneumonie lobaire aiguë, l'augmentation du nombre des leucocytes a été signalée par un grand nombre d'observateurs, notamment par Hayem, Grancher, von Limbeck, Stiénon, Everard et Demoor, Pick, etc. La plupart considèrent cette hyperleucocytose comme constante ; et même, pour Laehr, elle pourrait servir, dans le cas de doute, à établir le diagnostic entre une pneumonie et une fièvre typhoïde.

Bieganski (1) a étudié comparativement la leucocytose dans la pneumonie et la fièvre typhoïde et il conclut, — lui aussi, — que l'hyperleucocytose plaide en faveur du diagnostic de pneumonie contre celui de fièvre typhoïde.

Certains auteurs ont recherché si la marche de la leucocytose pneumonique avait quelque relation avec l'allure de la fièvre, et les conclusions auxquelles ils aboutissent ne sont pas identiques.

On admet bien en général que l'hyperleucocytose est très précoce, qu'elle apparaît dès le début, peu de temps après le frisson initial : mais quand il s'agit de préciser à quel moment s'arrête l'augmentation du nombre des leucocytes, les opinions varient : pour Hayem, Grancher, le nombre des globules blancs redevient normal dès que la fièvre est tombée; pour Rieder, von Limbeck, Stiénon, l'hyperleucocytose disparaîtrait avant la chute de la température.

Mais si les auteurs ne sont pas tous d'accord sur le moment précis où disparaît l'hyperleucocytose, au cours d'une pneumonie à évolution normale, la plupart admettent que l'absence d'hyperleucocytose, en pareil cas, autorise à penser que l'organisme est privé d'un de ses moyens naturels de défense, et doit faire réserver le pronostic. Dans les cas graves, l'hyperleucocytose disparaîtrait au moment de la mort.

La diphtérie a été, au point de vue clinique, l'objet de nombreuses études en ce qui concerne les variations

(1) W. Bieganski. *Leucocytosè bei der croupösen Pneumonie.* (*Deutsch Archiv. für klin. Medic.* — Bd LIII.)

du nombre des leucocytes dans le sang. Le mémoire de MM. Nicolas et Courmont nous fournit à ce sujet des renseignements très complets.

Les premiers auteurs qui se sont occupés de la leucocytose dans la diphtérie ne sont arrivés qu'à des résultats contradictoires. Gilbert a examiné trente-deux cas de diphtérie parmi lesquels quinze cas simples dont six se sont terminés par la guérison et neuf par la mort.

Dans les six cas de guérison le chiffre des leucocytes oscillait entre 10.000 et 15.000. Dans les neuf cas mortels, on trouve trois cas de 6 à 7.000 et les six autres oscillant de 10 à 17.000. Dans sept cas compliqués de suppuration, érysipèle, rougeole, etc., le nombre des leucocytes s'est notablement élevé et varie de 15 à 30.000. De ces faits, Gilbert conclut qu'au cours de la diphtérie on observe une hyperleucocytose légère, inconstante, non en rapport avec la gravité de l'affection, car elle peut manquer dans les cas mortels.

Plus récemment Gabritchewsky, 1894, a étudié la leucocytose chez des enfants atteints de diphtérie : dans huit cas, suivis de guérison, après des injections de sérum antidiphtérique, il a constaté que le nombre des leucocytes augmente au début, oscillant entre 12.000 et 25.000 pour s'abaisser ensuite progressivement jusqu'à la normale. Dans trois cas, à issue fatale, il avait noté une hyperleucocytose considérable de 30 à 45.000.

En somme, il semble que dans les cas suivis de guérison on observe une augmentation légère du nombre des globules blancs suivie d'un prompt retour

à la normale, et que dans les cas mortels il existe plutôt une hyperleucocytose très élevée et progressive. Pour Besredka (1), lorsque l'évolution de la diphtérie est régulière et qu'il ne survient pas de complication, on constate chez les enfants, en voie de guérison, une hyperleucocytose très nette qui dure 12 à 15 jours jusqu'à la guérison complète : par contre chez les enfants qui ne peuvent pas guérir malgré le sérum on ne trouve guère cette hyperleucocytose caractéristique.

Les auteurs qui se sont occupés de la leucocytose au cours du rhumatisme articulaire aigu ne sont pas arrivés à des résultats concordants : tandis que Hayem, Pée, Halla ont noté une hyperleucocytose très nette, Koblauch prétend ne pas l'avoir rencontrée. Von Limbeck n'a constaté qu'une faible exagération du nombre des leucocytes. Enfin, Rieder a signalé l'hyperleucocytose comme n'étant pas ordinaire et n'existant que dans quelques cas : pour lui il faut faire une distinction entre les cas intenses et les cas bénins. Dans les premiers, il a noté, dès le début de l'accès fébrile, une forte hyperleucocytose pouvant atteindre les chiffres de 25 à 30.000 et persistant parfois longtemps pendant la convalescence : dans les cas bénins, au contraire, le [nombre des leucocytes n'est pas accru.

De nombreuses recherches ont montré que la suppuration s'accompagne, qu'elle qu'en soit la cause, d'une augmentation du nombre des leucocytes du sang

(1) *Annales Pasteur*, 1898.

(Hayem, Malassez, Rieder). Cette hyperleucocytose subit des variations en rapport avec l'évolution de la lésion : elle augmente à mesure que la collection se forme, atteint son maximum quand elle est terminée, et diminue rapidement quand le pus s'est fait jour à l'extérieur.

Au cours de l'érysipèle, l'augmentation du nombre des globules blancs a été signalée par von Lámbeck, Halla, Rieder. Au contraire, Malassez prétend qu'elle n'existe que lorsque l'érysipèle s'accompagne de suppuration : hors ce cas, le nombre des leucocytes serait généralement diminué. Monnot, dans une thèse inspirée par le professeur Mayet, a montré que la courbe globulaire est constituée par des oscillations sensiblement parallèles à celles de la courbe thermique. Stiénon a pratiqué plusieurs numérations dans deux cas d'érysipèle de la face et dans ces deux cas l'hyperleucocytose a été très manifeste. Plus récemment, MM. Chantemesse et Rey ont pratiqué l'examen du sang chez des érysipélateux au cours de la période d'état et de la convalescence : pour eux, il existe une concordance entre la courbe de la température et celle du nombre de leucocytes ; l'abaissement du chiffre des leucocys. précède l'abaissement du chiffre thermique. Les cas qui se termineront par la mort présentent une hyperleucocytose dépassant toujours le chiffre de 12.000 ; la persistance à un chiffre élevé annonce l'imminence d'une rechute.

Dans la fièvre intermittente, certains auteurs ont noté une hyperleucocytose très nette ; d'autres au contraire, loin de trouver une augmentation du

nombre des globules blancs, auraient observé plutôt une diminution (Pée, Kelsch).

Stiénon, dans un cas de fièvre quotidienne remontant à 18 jours et soumis à l'action de la quinine depuis 24 heures a trouvé les chiffres suivants : dans l'apyrexie 12.000, 25.000, 27.000, pendant un accès, 38.000.

La composition leucocytaire du sang étudiée au cours de treize cas d'influenza, a donné à Stiénon les résultats suivants :

L'influenza simple ne donne pas lieu à une augmentation du nombre des leucocytes. Lorsqu'elle est compliquée de pneumonie, la leucocytose ressemble à peu près à celle d'une pneumonie lobaire aiguë.

Dans la coqueluche simple de l'enfance (1) il existe une hyperleucocytose remarquable par sa constance et son intensité. Cette leucocytose se montre toujours supérieure à celle que l'on observe dans les autres affections apyrétiques des voies respiratoires : elle apparaît donc comme une réaction spécifique liée au virus coquelucheux.

Elle se montre d'une façon précoce ; elle semble précéder l'apparition de la quinte caractéristique, elle atteint son apogée pendant la période apyrétique des quintes et diminue ensuite irrégulièrement. Le mécanisme de cette hyperleucocytose est obscur, mais d'après Meunier, il est vraisemblable d'admettre que la congestion extrême des ganglions trachéo-bronchiques contribue à sa production.

(1) H. Meunier. Leucocytose dans la coqueluche. (*Arch. de Médecine des enfants* (Avril 1898).

En résumé, l'observation clinique montre dans la plupart des infections chez l'homme le nombre des leucocytes généralement accru ; nous avons vu qu'il y avait hyperleucocytose dans la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, la diphtérie, l'érysipèle, etc. Etudions maintenant ce qu'on observe au cours de la fièvre typhoïde.

CHAPITRE II

Leucocytose dans la fièvre typhoïde

Historique

La numération des globules blancs du sang pendant l'évolution de la fièvre typhoïde, — depuis longtemps, et surtout en Allemagne — été l'objet d'études et de recherches cliniques. Elles ont abouti à la publication de nombreux mémoires dont les conclusions contradictoires ne seraient guère encourageantes, si les résultats obtenus ces dernières années ne laissaient entrevoir la possibilité de déterminer avec quelque certitude les variations du nombre des leucocytes au cours de la dothiéntérie.

Est-ce à dire que les acquisitions faites sur ce point particulier de l'étude de la leucocytose soient définitives ? Répondre affirmativement serait méconnaître

et les difficultés de l'étude de la leucocytose chez l'homme, et la nature même de ce phénomène, question actuellement en pleine évolution, à peine indiquée dans les traités didactiques.

Les premiers auteurs qui semblent s'être occupés de l'état des éléments blancs du sang dans la fièvre typhoïde, ont signalé une augmentation du nombre de ces globules blancs, une *leucocytose* plus ou moins élevée. Parmi eux, Virchow, en 1859, émet l'hypothèse (1), — qui n'est plus recevable aujourd'hui — que dans les affections provoquant des lésions des organes glandulaires, et notamment dans la fièvre typhoïde, se produit un accroissement du nombre des leucocytes.

Toutefois cette opinion semble s'appuyer non sur des recherches personnelles, mais sur les travaux d'Andrèl et d'Allen Thomson qui datent de 1839 et 1843. L'imperfection des méthodes d'investigation employées à cette époque éloignée, enlève à ces recherches l'importance qu'elles auraient pu avoir, faites plus tard.

Bourdon, en 1856, avait aussi noté, — dans l'*Union Médicale*, — cette augmentation signalée ensuite par Duroziez (*Gazette des Hôpitaux*, 1858), par Jaccoud, etc., etc.

Une autre cause d'erreur a son origine dans un ouvrage de Boeckmann (2), souvent cité pour sa clarté et sa précision vraiment scientifiques : « Dans les affec-

(1) Virchow. *Cellulärpathologie in ihrer Begründung auf physiolog. und patholog. Gewebelehre*. — Berlin, 1859.

(2) Boeckmann. *Ueber die quantitativ. Verhältnisse des Blutkörperchen im Fieber*. (*Archiv. f. Klin. Medic.* Bd xxix.)

tions fébriles aiguës, le nombre des globules rouges est en raison inverse du degré de la température ; le nombre des globules blancs est au contraire proportionnel à ce même degré. »

Or, une lecture plus attentive de cet ouvrage montre que l'auteur a examiné des cas de typhus récurrent, et non de fièvre typhoïde : il se croyait probablement autorisé à cette généralisation par l'idée préconçue que dans les maladies infectieuses, seule la fièvre aurait une influence réelle sur la composition du sang.

Les recherches de Lapschinsky (1) s'appuient sur des observations cliniques personnelles de fièvre typhoïde et donnent comme résultat une élévation presque constante du nombre des globules blancs au-dessus du chiffre normal. Mais son travail, paru en 1874, ne résiste pas à la critique. En effet, il ne compte pas les globules blancs dans un volume donné de sang, mais il évalue seulement le nombre de ceux aperçus dans le champ du microscope ; ainsi aucune donnée comparative n'existe entre les observations de Lapschinsky et les autres cas observés.

L'année suivante, 1875, Bonne, dans une thèse inspirée par le professeur Brouardel, rappelant le fait affirmé par Virchow « que toute irritation des ganglions lymphatiques amenant la leucocytose, celle-ci doit se produire dans la dothiéntérie », cherche à préciser à quelle période de la fièvre typhoïde apparaît cette augmentation du nombre des globules

(1) Lapschinsky. *Zur Pathologie des Blutes*. (*Centralblatt für die medic. Wissenschaften*, 1874.)

blancs. Il ne cite qu'une observation au cours de laquelle il a fait cinq numérations : la première, le sixième jour de la maladie, lui donne le chiffre énorme de 62.000 ; les deux jours suivants, chute brusque ; et enfin le neuvième jour, disparition presque complète des leucocytes. De cette seule observation, il se croit autorisé à conclure « que l'augmentation des leucocytes se fait remarquer au début de la maladie et au commencement de la convalescence. »

En somme tous les auteurs précédents confirment, par les faits qu'ils ont observés, l'ancienne doctrine de Virchow, d'après laquelle la leucocytose serait due uniquement à une lésion irritative ou destructive des ganglions lymphatiques ou des organes assimilables à ces ganglions, plaques de Peyer, follicules solitaires, etc., etc.

Les premiers travaux contredisant l'opinion de Virchow, en ce qui concerne la fièvre typhoïde, furent publiés en 1883 par Arthur Halla (1). Il examina le sang de quinze typhiques presque chaque jour : quand le nombre des leucocytes semblait anormal, il faisait une numération aussi exacte que possible, en se servant de l'appareil de Hayem. Les résultats ainsi obtenus sont acceptables, et permettent d'établir que, — dans la fièvre typhoïde, — l'élévation de la température n'amène pas toujours une augmentation du nombre des leucocytes, et que, quand cette augmentation existe, elle n'est pas du tout parallèle à l'élévation de la tem-

(1) Halla. *Zeitschrift für Heilkunde*, 1883. — Bd. iv.

pérature. Une seule fois Halla note une diminution du nombre des globules blancs.

Ces données ne tardèrent pas à être confirmées par dix-huit nouvelles observations de fièvre typhoïde publiées en 1887 par Tumas (1) qui signala non pas une hyperleucocytose, mais une diminution des globules blancs pendant la période fébrile et une légère augmentation pendant la convalescence.

La même année, Gostling (2) avait trouvé que dans la dothientérie la leucocytose peut exister quelquefois mais que le plus souvent elle fait défaut.

En 1888, nous trouvons dans une thèse inspirée par le professeur Mayet (3), une observation dans laquelle la courbe de la leucocytose aurait été parallèle à celle de la température : c'est-à-dire qu'il y aurait eu hyperleucocytose en même temps qu'hyperthermie. Mais ce cas étant qualifié par l'auteur lui-même de *typhus levis-simus*, nous ne faisons que la mentionner, sans insister davantage.

Hayem (4), en 1889, présente la fièvre typhoïde, surtout dans ses formes trainantes, comme le proto-

(1) Tumas, *Ueber die Schwankungen der Blütkörperchenzahl und des Hoemoglobingehaltes*. (*Archiv. für klin. Medicin.* — Bd. XLI).

(2) Gostling, *On the increase in number of white corpuscles in the blood in inflammation*. (*Medic. chir. Trans.* LI, 1887.)

(3) Monnot. Thèse de Lyon, 1888.

(4) Hayem. *Du sang et de ses altérations anatomiques*. — Paris, 1889.

type des maladies dans lesquelles le nombre des leucocytes diminue et peut même atteindre le chiffre de 2,000 par millimètre cube. Pour lui « toutes les pyrexies de longue durée, non compliquées de lésions inflammatoires, — c'est-à-dire d'états pathologiques, qui par eux-mêmes sont une cause de multiplication des globules blancs, — tendent à faire baisser le chiffre de ces éléments. »

Von Limbeck (1) (1890), étudiant l'état du sang au cours des maladies infectieuses qui ne s'accompagnent pas d'exsudation (fièvre typhoïde, septicémie, paludisme, etc.), arrive aux mêmes conclusions que Hayem. Bien loin d'observer une augmentation des leucocytes il note plutôt une diminution, et, pour lui, celle-ci serait d'autant plus accentuée que la maladie serait plus grave et plus longue.

Son élève Pick (2) a examiné de nombreux cas de fièvre typhoïde, et il a toujours trouvé non pas une augmentation des leucocytes, mais une diminution : les chiffres qu'il cite varient de 3,000 à 5,000 par millimètre cube.

La même année, Orion (3) signale que le nombre des globules blancs est diminué au cours de la dothiènement-térie, il fait remarquer de plus que cette hypoleucocy-

(1) Von Limbeck. *Ueber entzündliche Leucocytose*. (Prager med. Wochenschrift, 1890.)

(2) Pick. *Klinische Beobachtungen über die entzündliche Leucocytose*. (Prager medic. Wochenschrift, 1890.)

(3) Orion. De l'examen du sang au point de vue du diagnostic des maladies aiguës. (*Archives de médecine militaire*, octobre 1890.)

tose existerait surtout pendant le premier septennaire.

Pée (1), Khetagouroff (2), dans leurs thèses, arrivent à des conclusions identiques : au cours de la fièvre typhoïde, ils n'ont jamais vu d'augmentation, mais plutôt une diminution du nombre des leucocytes.

Rieder (3), en 1892, dans une très complète monographie sur la leucocytose, présente treize cas de dothiementérie dans lesquels il a noté que les globules blancs étaient en nombre inférieur à la normale. L'année suivante, Bieganski, cite trois cas avec une décroissance faible ; et, comparant les numérations faites sur des malades atteints de pneumonie et sur des typhiques, il conclut que l'hyperleucocytose est en faveur du diagnostic de pneumonie contre celui de fièvre typhoïde (4).

Avec Winternitz intervient un nouvel élément ayant une action sur la formule leucocytaire du sang dans la dothiementérie, c'est le traitement par les bains froids. Cet auteur aurait observé, dans les cas traités par la méthode de Brand, une augmentation du nombre des leucocytes, et il l'attribue à l'influence du traitement. Toutefois ces conclusions ne sont pas admises par tous les auteurs, et Rovighi entre autres, les a combattues.

(1) Pée. *Untersuchungen über Leucocytose*. — Berlin, 1890.

(2) Khetagouroff. *Altérations du sang dans la fièvre typhoïde*. — Saint-Pétersbourg, 1891.

(3) Rieder. *Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose und verwandter Zustände des Blutes*. — Leipsig, 1892.

(4) Bieganski. *Leucocytose bei der croupösen Pneumonie*. (*Deutsches Archiv. für Klin medicin.* — Bd. LIII.)

En 1894, au Congrès international des sciences médicales de Rome, Aporti et Radaeli font une intéressante communication sur ce sujet (1) : dans les nombreux cas qu'ils ont suivis, ils ont presque toujours observé une évolution à peu près semblable dans le nombre des globules blancs. Pendant la période d'état, le nombre des leucocytes atteint le chiffre normal de 4,000 à 9,000 ; pendant la convalescence, il y a une augmentation légère et passagère du nombre des globules blancs : si une complication abdominale ou pulmonaire apparaît, on note une hyperleucocytose très manifeste.

En 1895, Brouardel et Thoinot dans leur remarquable étude de la fièvre typhoïde, s'expriment ainsi à propos de l'état du sang au cours de cette infection : « Dans une thèse inspirée par l'un de nous, M. Bonne, en 1875, a montré que dans le premier septennaire, le chiffre des leucocytes augmentait rapidement et d'une façon considérable, atteignait son maximum au septième jour : aux huitième et neuvième jours, il y a une diminution brusque, coïncidant avec l'ulcération des plaques de Peyer, puis réapparition des leucocytes, revenant à leur proportion normale vers la période de réparation. Telle est la règle générale ; mais il existe des variantes soumises à la loi qui règle les rapports de la suppuration et du nombre des leucocytes dans le sang. Voit-on au cours de la maladie le nombre des leucocytes s'élever subitement, on peut prévoir une

(1) Aporti et Radaeli. Compte rendu du XI^e Congrès international des sciences médicales de Rome, 1894.

suppuration en un point quelconque (oreille, parotide, peau, etc.). L'ouverture du foyer fait ensuite tomber rapidement, mais passagèrement, le chiffre des globules blancs. » Comme on le voit, ces auteurs arrivent à peu près aux mêmes conclusions que les précédents ; ils signalent, — eux aussi, — une diminution du nombre des leucocytes, diminution commençant seulement vers le huitième ou neuvième jour, tandis que le premier septennaire serait marqué par une hyperleucocytose très manifeste.

Ce dernier point peut toutefois être contesté : en effet, ils s'appuient pour l'établir sur les recherches de Bonne, et nous avons vu plus haut que cet auteur n'a observé qu'un seul cas de fièvre typhoïde ; et, c'est dans ce cas unique, qu'il a noté au sixième jour 62,000 globules blancs ; par contre, parmi les nombreuses publications françaises ou étrangères parues de 1880 à 1895, et citées précédemment, nous n'avons trouvé mentionnée nulle part, cette hyperleucocytose de la première semaine et, pourtant les cas ainsi rapportés ont été fort nombreux et bien observés.

En 1896, le mémoire de Stiénon, de Bruxelles, sur la leucocytose dans les maladies infectieuses (1), apporte de nouveaux cas de fièvre typhoïde dans lesquels ont été faites des numérations fréquentes et suivies de leucocytes. Pour Stiénon, le chiffre des globules blancs est irrégulier au cours de la dothiéntérie, le plus

(1) Stiénon. De la leucocytose dans les maladies infectieuses (*Annales de la Société des sciences médicales de Bruxelles*, t. V, fasc. 1 et 2, 1896).

souvent on constate des oscillations dans tout le cours de la maladie, depuis l'hypoleucocytose intense (310 dans un cas), jusqu'à l'hyperleucocytose bien accusée (24.000 dans le même cas). Toutefois, il mentionne un fait qui lui a paru à peu près constant ; c'est que « l'hyperleucocytose est surtout marquée vers la fin et dans la convalescence ». Cette augmentation du nombre des globules blancs au moment de la convalescence, avait déjà été signalée par Aporti et Radaeli, par Koblauch (1), qui voyait dans son apparition au cours de la fièvre typhoïde un signe de guérison. Stiénon étudie, en outre, le rapport des différentes formes leucocytaires entre elles : il pense que dans une fièvre typhoïde, évoluant régulièrement, la constitution leucocytaire du sang subit, en général, une évolution régulière, comprenant quatre phases dont les caractères sont les suivants :

Première phase. — Prédominance notable des formes à noyau polymorphe, dépassant le chiffre de 80 pour 100 ; absence de cellules éosinophiles.

Deuxième phase. — Diminution progressive des formes à noyau polymorphe dont la chute n'est pas régulière ; les formes éosinophiles sont encore absentes.

Troisième phase. — Les formes à noyau polymorphe ne dépassent plus guère les formes à noyau simple ; les cellules éosinophiles réapparaissent.

Quatrième phase. — Les diverses formes tendent à reprendre une valeur normale, à l'exception des leu-

(1) Koblauch. *Zur Kenntniss des Verhaltens der Blutkörperchen bei Anemie, etc.*, Berlin, 1889.

coocytes éosinophiles qui sont généralement très abondants.

Telle serait l'évolution ordinaire des formes leucocytaires dans la fièvre typhoïde intense à marche régulière.

Plus récemment, Türk (1) a suivi avec beaucoup de soins, et très minutieusement, cinq cas de fièvre typhoïde : il a constaté dans tous une diminution sensible des leucocytes.

C'est à une conclusion analogue qu'aboutit encore le professeur Curschmann (2), auteur d'une monographie récente sur la fièvre typhoïde. « Contrairement à ce qui a lieu dans la plupart des maladies infectieuses, il n'y a pas augmentation, mais, au contraire, diminution des globules blancs dans la fièvre typhoïde... Dans les cas non compliqués, nous avons trouvé dans le stade fébrile des chiffres variant de 2.000 à 9.000. L'aggravation de la maladie le fait souvent tomber à 1.000 : dans ces cas, une affection intercurrente comme une pneumonie ou un abcès, le font remonter, mais sans qu'il dépasse jamais le taux normal. La gravité d'un cas n'est pas en relation telle avec la diminution des globules blancs qu'on puisse en tirer des conclusions pronostiques. Ainsi, chez un malade de ma clinique, et qui guérit, le chiffre des globules était tombé à 1.400. »

(1) Türk, *Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infektionskrankheiten*, Wien, 1898.

(2) Curschmann. Abdominal typhus (*Encyclopédie de Nothnagel*, 1898).

Parmi les derniers travaux parus sur ce sujet, citons encore ceux de Koelner et de Blum. Koelner a étudié vingt-six cas de fièvre typhoïde (1), et les faits qu'il a observés l'ont amené aux mêmes résultats que ceux des auteurs précédents, c'est-à-dire que dans la fièvre typhoïde sans complications, le nombre des leucocytes n'est pas augmenté, mais, au contraire, il est souvent diminué.

Il a trouvé parfois le nombre des globules blancs abaissé jusqu'à 1.000; mais il n'a pas remarqué que le degré de la diminution soit en rapport avec la gravité : de plus, il a vu que leur nombre réaugmentait presque toujours avant la fin de la défervescence. La diminution des leucocytes peut se montrer dès la première semaine. Pour ce qui est des modifications que les complications peuvent apporter à ce phénomène, elles varient selon les cas. Dans une complication de pneumonie, Koelner a noté une hyperleucocytose manifeste : dans un cas d'abcès, il n'y aurait pas eu d'augmentation des leucocytes. Dans les cas mortels avec complication streptococcique, il a trouvé de l'hypoleucocytose. Après les hémorrhagies intestinales, le nombre des leucocytes augmente pour redescendre au-dessous de la normale (chute de 9.300 à 3.600).

Enfin, tout récemment (2), Blum est venu, — lui aussi,

(1) Koelner. *Beitrag zur Kenntniss der Blutveraenderungen bei Typhus abdominal.* (Deutsch. Archiv. für Klin. Medicin., Bd LXI).

(2) Blum. *Ueber leucopenische Blutbefunde bei Infectionskrankheiten.* (Wiener Klin. Wochenschrift, avril 1899.)

— confirmer ces mêmes faits. « L'hyperleucocytose, dit-il, est exceptionnelle : dans quelques cas pourtant, elle peut apparaître; il est vrai qu'alors elle semble provoquée par des complications (pneumonie, pleurésie purulente, parotidite, ostéopériostite, etc.), qui viennent se surajouter au processus typhique. » Les cas qu'il a observés ont tous été caractérisés par une diminution du nombre des globules blancs : une seule fois il a trouvé 12.300 leucocytes chez un malade atteint d'une bronchopneumonie, qui eut une issue fatale.

Il semble donc résulter de toutes ces recherches sur la leucocytose au cours de la dothiéntérie, que l'accord est à peu près fait actuellement sur les deux points suivants : 1° au cours d'une fièvre typhoïde à évolution normale, le nombre des leucocytes n'est pas augmenté; 2° s'il survient une complication, on voit ce nombre s'élever brusquement.

CHAPITRE III

De la leucocytose au cours de l'intoxication typhique expérimentale

Les variations du nombre des globules blancs dans l'intoxication typhique expérimentale ont été étudiées pour la première fois par MM. Lépine et Lyonnet, au cours de leurs recherches sur les effets de la toxine typhique chez le chien.

Les résultats obtenus par ces auteurs ont été exposés dans un long mémoire publié dans la *Revue de Médecine* du mois de novembre 1898 : aussi, est-ce en puisant largement à cette source que nous avons pu rappeler ici les variations leucocytaires que l'on observe au cours de l'intoxication typhique expérimentale.

Les nombreuses numérations pratiquées par

MM. Lépine et Lyonnet sur les chiens en expérience leur ont donné des chiffres de leucocytes variant suivant le moment où ils ont pratiqué l'examen du sang, suivant aussi les doses de toxine injectées et surtout suivant le degré de résistance des chiens.

Si donc, considérant ce dernier facteur, nous recherchons comment se comportent les animaux qui ont reçu une injection de toxine typhique, nous voyons qu'on peut les grouper en trois catégories :

1° Les uns, injectés le matin, succombent avant la nuit ;

2° D'autres ne succombent que plus tardivement, pendant la nuit ;

3° D'autres enfin résistent plusieurs jours.

Avant de mentionner les différentes réactions leucocytaires que l'on observe suivant que les chiens succombent plus ou moins rapidement, ou au contraire résistent, reproduisons, en les groupant en trois séries, les observations des animaux dont MM. Lépine et Lyonnet ont étudié la leucocytose.

PREMIÈRE SÉRIE

Observations de chiens ayant succombé avant la nuit à la suite d'une injection faite le matin

5° EXPÉRIENCE

Chien n° XXVII, bien portant. Poids 17 kilos.

Le 11 mars, globules blancs 35.000. — A 8 h. 1/2, injection de 1 cc., 5 par kilogr. de culture stérilisée. Le cœur faiblit,

39°. Un quart d'heure plus tard, l'animal est couché et vomit. — 9 h., 39° 5. — 9 h. 1/2, peau chaude, grande oppression, 39°8, diarrhée noirâtre; cœur rapide et fort. — 10 h. 1/4, 40°3, peau chaude. Globules blancs 21.000. Mort.

12° EXPÉRIENCE

Chien n° LXXII. Poids 17 kilos, maigre.

Le 8 septembre, globules blancs 28.000. A 8 h., injection de 1 c.c. par kilogr. de culture stérilisée. Aucun effet immédiat sur le cœur et la respiration. Une demi-heure plus tard il vomit. 10 h. 39°7, vomissement et diarrhée. — 11 h., 40°4, cœur faible, diarrhée sanglante. — 1 h. 40, cœur très faible, convulsions des pattes. Globules blancs, 22.000. Le sérum a le pouvoir agglutinant. — Mort à 3 h.

13° EXPÉRIENCE

Chien n° XXVIII. Poids 20 kilos. Les jours précédents il a subi une saignée à la carotide, le cou est resté tuméfié, globules blancs, 38.000.

Le 12 mars, à 8 h. 1/2, injection 0 cc. 5 par kilogr. de culture stérilisée. — 9 h., vomissement, peau chaude. — 10 h., 39°8. — 11 h., 40°6, diarrhée. — 3 h., 40°4. — 4 h. 40°6. Globules blancs, 54.000. Mort.

14° EXPÉRIENCE

Chien n° LXXVII, vieux. Poids 14 kilos.

Le 19 septembre, globules blancs, 22.000. A 8 h. on injecte 0 cc. 5 par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h., 40°5, diarrhée verte. — 4 h., 41°7; se tient couché; cœur fort; peau chaude; diarrhée sanglante. — 1 h., trouvé mort. Globules blancs, 28.000.

17° EXPÉRIENCE

Chien n° XXIX venant de subir saignée de 100 grammes.
Poids 18 kilos.

Le 19 mars, globules blancs, 38.000. A 10 h. on injecte 0 cc. 27 par kilogr. de culture stérilisée, 39°2. — 11 h., il a vomi. — 1 h., diarrhée sanglante. — 1 h. 3/4, globules blancs, 26.000. — 38°5. Mort.

18° EXPÉRIENCE

Chien n° XXXI. Poids 27 k. 200.

Le 26 mars, globules blancs, 26.000. A 10 h., injection de 0 cc. 18 par kilogr. de culture stérilisée. Une demi-heure plus tard, diarrhée verte, 39°3. — 10 h., 41°, diarrhée rougeâtre. — 1 h., 41°5, globules blancs, 9.500. Mort.

DEUXIÈME SÉRIE

Observations de chiens, injectés le matin, ayant succombé pendant la nuit

8° EXPÉRIENCE

Chien, n° LXXV, beau et bien portant. Poids 19 kilos.

Le 13 septembre, globules blancs 9.000. On sectionne les nerfs de la rate, et à 9 h. on injecte 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h., 38°. — 11 h., diarrhée, vomissements, cœur faible. — 3 h., 38°, diarrhée. — 5 h., l'animal est inerte, 37° 8. Globules blancs 13.000.

14 septembre, matin, trouvé mort.

10^e EXPÉRIENCE

Chienne, n^o LXVIII, bien portante. Poids 16 kilos.

Le 8 septembre à 8 h. 1/2, globules blancs 26.000 ; injection de 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. Oppression, diarrhée. — 10 h., 41°. — 11 h., 40° 5, cœur rapide. Globules blancs 52.000. Le sérum n'a pas le pouvoir agglutinant. — 3 h., 39° 8, va mieux, peut marcher. — 5 h., va bien, paraît devoir guérir.

Le 9 au matin, trouvée morte.

34^e EXPÉRIENCE

Chien, n^o LXXXIII, bien portant. Poids 12 kilos.

21 septembre, globules blancs 36.000. — A 8 h., on injecte dans une veine mésentérique 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h., 39° 3, vomit, a de la diarrhée. — 11 h., 40° 1. — 1 h., 40° 8, abruti, couché, diarrhée. — 3 h., 40°. — 5 h., 39° 7. Globules blancs 34.000.

22 septembre matin, trouvé mort.

35^e EXPÉRIENCE

Chien, n^o LXXXV. Poids 17 kilos.

Le 29 septembre, globules blancs 19.000. — A 8 h., on injecte très lentement et dilué dans de l'eau salée, dans une veine mésentérique 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h., 39°. — 11 h., 40°, pas de diarrhée. — 3 h., 39° 8. — 5 h., 39° 3. Globules blancs 22.000. Va bien en apparence.

30 septembre, trouvé mort.

37^e EXPÉRIENCE

Chien, n^o LXXXI. Poids 18 kilos.

Le 14 septembre, globules blancs 24.000. — A 9 h., on

coupe les nerfs de la rate : on injecte 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. — A 10 h. 1/2, 40° 5. Globules blancs 15.000. — 1 h., 39°, cœur fort, pas de diarrhée. — 3 h., 39° 5. — 1 h., 39° 4. — 5 h., 39° 2. Globules blancs 22.000. Le sérum n'a pas pouvoir agglutinant.

15 septembre, trouvé mort.

38° EXPÉRIENCE

Chien, n° LXXXVI. Poids 20 kilos.

30 septembre, globules blancs 19.000. — A 8 h., on extrait la rate de l'abdomen, on la chauffe de telle sorte que la température à sa périphérie ne dépasse pas 44°. — T. R., 8 h., 38° 7. — 8 h. 1/2, 38° 9. — 9 h., 39°. — 10 h. 38° 6. — Injection de 1 cc. par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h. 3/4, 38° 9. — 11 h., 39° 4. On enlève l'appareil : la rate est grosse, molle. — 1 h., globules blancs 13.000, diarrhée, 39°. — 3 h., 40°, diarrhée. — 5 h., 39° 2, globules blancs 21.000.

1^{er} octobre matin, trouvé mort.

TROISIÈME SÉRIE

Observations de chiens ayant résisté plusieurs jours

28° EXPÉRIENCE

Chienne, n° LXXIV. Poids 13 kilos.

Ayant reçu deux fois de la culture virulente le 10 et le 15 septembre. — Son sérum, le 22, n'a pas le pouvoir agglutinant. Globules blancs 19.000. Ce jour à 9 h., on lui injecte 1 cc. de culture stérilisée dans une veine. — 10 h., 38° 4. — 11 h., 39° 8. — 1 h. 41° 2. — 3 h., 40° 8. — 5 h., 40° 4. Globules blancs 39.000.

26 septembre, 11 k. 600.

Les jours suivants, elle va très bien.

29^e EXPÉRIENCE

Chien, n^o XXXVI. Ayant subi plusieurs saignées en quatre jours, mais ayant repris pendant les six jours suivants les 400 grammes qu'il avait perdus. Poids 15 kilos.

2 juin, globules blancs 45.000. Injection à 9 h. de 0 cc. 9 par kilogr. de culture stérilisée, 39°. — 11 h., 40°, cœur rapide; pas de vomissement, diarrhée. — 1 h., 41° 2, diarrhée. — 3 h., 40°, va mieux, globules blancs 66.000.

3 juin. Poids 14 k. 600. Globules blancs 88.000. L'animal est sacrifié par saignée.

26^e EXPÉRIENCE

Chien, n^o LXXXI. Poids 18 kilos.

Le 20 septembre, globules blancs 17.000. — A 8 h. 1/2, on injecte 0 cc. 5 par kilogr. de culture stérilisée, 39°. — 10 h., 40° 5. — 10 h. 1/2, diarrhée bilieuse. — 1 h., 40° 7. Globules blancs 9.000. — 3 h., 40°, va bien.

Le 21 septembre, 17 kilos. Globules blancs 36.000, refuse de manger.

22 septembre, 16 k. 800, mange,

23 septembre, 17 kilos. Globules blancs 17.000. — A 8 h. 1/2, on injecte 1 cc. 1/2 par kilogr. de culture stérilisée. — 9 h., diarrhée. — 11 h., 41°. — 3 h., 39° 5. — 5 h., 39° 5. Globules blancs 64.000.

2 octobre, 16 k. 800.

3 octobre, 15 k. 600. Globules blancs 36.000. — A 8 h. 1/2, on injecte 1 cc. par kilogr. de même culture: il y a un léger ralentissement du cœur, oppression, diarrhée. — A 9 h. 1/2, l'animal meurt.

36^e EXPÉRIENCE

Chien n^o LXXX. Poids 20 kilos.

Le 20 septembre, globules blancs, 45.000. — A 8 h. on enlève la rate et on injecte 0 cc. 5 par kilogr. de culture

stérilisée. Pas d'effet immédiat. — 9 h., 38°8. — 10 h., 39°, pas de diarrhée. — 11 h., 39°6, cœur faible. — 1 h., 38°5, globules blancs 19.000. — 3 h., va très bien.

21 septembre, poids 19 kilos, va bien, globules blancs 49.000.

20^e EXPÉRIENCE

Chien n° XXX. Poids 17 kilos.

Le 19 mars, globules blancs, 29.000. — A 8 h. 1/2, on injecte 0 cc. 12 par kilogr. de culture stérilisée. — 10 h., vomissements, 39°3. — 11 h., 39°6. — 3 h., 39°5. — 5 h., l'animal paraît rétabli, globules blancs 28.000.

Le 20 mars, mange peu, globules blancs 37.000,

Le 21 mars, globules blancs, 41.000,

Le 22 mars, globules blancs 24.000, — A 9 h. on injecte 0 cc. 3 par kilogr. de la même culture, 38°1. — 10 h., cœur rapide, vomit, 40°3, — 11 h., 40°4. — 3 h., 39°4, va très bien. — 5 h., globules blancs 34.000.

Le 23 mars matin, globules blancs 19.000.

Le 24 mars, globules blancs, 31.000. — A 9 h., on injecte 0 cc. 65 de même culture. — 10 h., 39°8. — 11 h. 40°8. — 3 h., 39°7. — 4 h. globules blancs 41.000.

Le 25 mars, globules blancs 70.000. On sacrifie l'animal par hémorragie.

21^e EXPÉRIENCE

Chien n° XXXIV. Poids 12 kilos.

21 mai, globules blancs 19.000. — A 8 h. 1/2 on injecte 0 cc. 16 par kilogr. de culture stérilisée. — 11 h., vomit de la bile, 38°7. — 4 h., 38°5.

22 mai, globules blancs 66.000.

23 mai, globules blancs 17.000. — A 9 h. 1/2 on injecte 0 cc. 87 de même culture. — 11 h., 39°3. — 5 h., 38°6, pas de diarrhée.

24 mai, globules blancs 28,000.

25 mai, globules blancs 21.000, On injecte 2 cc. par kilogr. de même culture. — 11 h., 40°, — 3 h., 39°2. — 5 h., 38°7.

26 mai, globules blancs 24.000, injection de 40 cc. de même culture dans jugulaire. Animal meurt par syncope.

19° EXPÉRIENCE

(Chien n° XXXII. Poids 21 kilos.

28 mars, globules blancs 26.000. — A 10 h. on injecte 0 cc. 095 par kilogr. de culture stérilisée, 38°5. — 11 h., 39°2, pas de symptômes. — 3 h., 40°5, pas de diarrhée. — 5 h., 39°7, va bien, globules blancs 13.000.

30 mars. Poids 19 k. 800. Globules blancs 24.000. On injecte 0 cc. 25 par kilogr. de même culture. — 11 h., 40°. — 3 h., 40°, pas de troubles. — 5 h., globules blancs 28.500.

2 avril. — Globules blancs 36.000. — A 9 h. injection de 0 cc. 5 par kilogr, de même culture, 39°2. — 10 h., 39°8, — 1 h., 40°5. — 5 h., 39°6, globules blancs 49.000.

3 avril, globules blancs 45.000.

4 avril, globules blancs 35.000. On injecte 1 cc. de même culture, 39°5. — 1 h., 40°8, — 5 h., 39°7. Globules blancs 59.500.

6 avril, globules blancs 36.000. — A 10 h., injection de 2 cc. de même culture, 38°8. — 1 h., 40°5. — 5 h., 39°7. Globules blancs 46.000.

8 avril, globules blancs 36.000. — A 9 h., injection 3 cc. de même culture, 39°2. — 1 h., 40°. — 5 h., 39°6. Globules blancs 37.000.

12 avril, poids 17 k. 800, Globules blancs 26.000. — A 9 h. 1/2 on injecte 6 cc. 5 de même culture, 38°7, — 1 h., 41°, diarrhée. — 5 h., 40°, va bien. Globules blancs 52.000.

16 avril, globules blancs 37.000. — A 9 h. 1/2 on injecte 6 cc. 5 d'une toxine différente, plus énergique, 39°5; 1 h., 40°7. — 5 h., 39°5, globules blancs 43.000,

17 avril, globules blancs 28.000.

20 avril, globules blancs 60.000.

23 avril. Depuis quelques jours l'animal mange mal. Poids 16 k. 300. Globules blancs 58.000. — A 9 h. 1/2, injection de 100 cc. de même culture que la première fois, 39°7. — 11 h., très malade, inerte. — 1 h., même état, très grave, 39°7. Globules blancs 37.000. On le saigne à blanc.

Si maintenant nous examinons quelles ont été les variations leucocytaires dans chacune des observations d'une même série, nous trouvons que dans chaque catégorie les phénomènes observés sont à peu près identiques.

Dans la première série, les six chiens qui la composent ont reçu une injection de toxine dans les veines entre 8 h. et 10 h. du matin, et sont morts avant la nuit. Or, sur quatre de ces chiens, MM. Lépine et Lyonnet ont noté une diminution très marquée des globules blancs, s'élevant à :

18,000	dans l'expérience	18
14,000	—	5
13,000	—	17
6,000	—	12

(voir pl. I.)

Quant aux deux autres chiens, l'un (expér. 14) a eu une très faible augmentation, et l'autre (expér. 13) qui était malade antérieurement à l'injection a eu aussi une augmentation de ses globules blancs.

Il semble donc résulter des faits observés dans cette première série, que chez les chiens qui succombent rapidement à une injection intra-veineuse de toxine

typique, il y a un abaissement rapide des globules blancs.

Dans la deuxième série nous trouvons encore six chiens, qui, injectés le matin entre 8 h. et 10 h., ne sont morts que pendant la nuit : les uns avaient reçu la culture dans les veines, les autres dans la veine mésentérique, d'autres avaient eu la rate chauffée. Sur ces six chiens deux ont eu des variations globulaires insignifiantes (diminution de 2,000). Peut-être ont-ils succombé au début même de la nuit, et ainsi ils rentrent dans la catégorie précédente. Quant aux quatre autres ils ont tous présenté une élévation du nombre des globules blancs plus ou moins marquée, s'élevant à :

26,000 dans l'expérience 10

4,000 — — — 8

3,000 — — — 35

2,000 — — — 38

(voir pl. II, III, IV.)

Ainsi, chez ces quatre chiens qui, pour une raison quelconque, ont succombé plus lentement, les globules blancs ne sont point diminués comme chez ceux qui sont morts rapidement, mais au contraire, ils sont légèrement augmentés.

Enfin, les chiens de la troisième série, c'est-à-dire ceux qui ont résisté à des doses plusieurs fois répétées de toxine ont d'une manière générale présenté une hyperleucocytose plus ou moins abondante.

(voir pl. V, VI.)

Parmi ceux-ci, deux (expér. 28 et 29) n'ont reçu qu'une seule injection; mais dans les deux cas, MM. Lépine et Lyonnet ont noté des réactions très nettes : c'est ainsi que chez la chienne de l'expérience 28, le nombre des globules blancs monte de 19,000 à 39,000; et chez le chien de l'expérience 29 nous voyons de même le chiffre des globules blancs qui était de 45,000 avant l'injection, s'élever à 66,000. Donc dans ces deux cas nous notons une augmentation de 20,000 globules blancs.

Chez deux autres chiens (expér. 36 et 26) qui reçurent chacun deux injections, on retrouve aussi de fortes élévations, soit de suite, soit le lendemain de la première injection, et aussi lors de la deuxième injection.

Dans l'expérience 36 nous voyons une augmentation immédiate de 4,000 qui s'élève le lendemain à 34,000.

Dans l'observation du chien de l'expérience 26, nous trouvons immédiatement après l'injection un abaissement de 8,000, puis le lendemain une augmentation de 19,000 et lors de la deuxième injection encore une augmentation qui s'élève à 47,000. Chez les deux chiens qui ont résisté à trois injections (expér. 20 et 21) nous trouvons encore une hyperleucocytose manifeste, qui semble s'accroître d'autant plus que l'animal résiste davantage.

Enfin, si nous suivons l'observation du chien qui a servi à l'expérience 19 et qui a subi huit injections successives de toxine typhique, nous voyons que seule la première injection a amené, après huit heures, une diminution des globules blancs; quant aux autres

injections elles ont toutes été suivies d'une augmentation plus ou moins forte. Aussi, de ces sept observations qui composent la troisième série, on peut conclure que lorsque l'animal résiste à l'injection de toxine typhique, ses globules augmentent soit le soir même, soit surtout le lendemain.

En somme, des nombreuses expériences où ils ont noté les variations leucocytaires qui surviennent à la suite d'injections de toxine typhique, MM. Lépine et Lyonnet arrivent aux trois conclusions suivantes :

- 1° Lorsqu'un chien succombe rapidement, ses leucocytes subissent une diminution marquée;
 - 2° Lorsqu'il succombe lentement ses globules blancs ne diminuent pas mais augmentent légèrement;
 - 3° Lorsqu'il résiste, ses globules augmentent soit le soir, soit surtout le lendemain de l'injection, et lors des injections suivantes il peut y avoir des augmentations considérables.
-

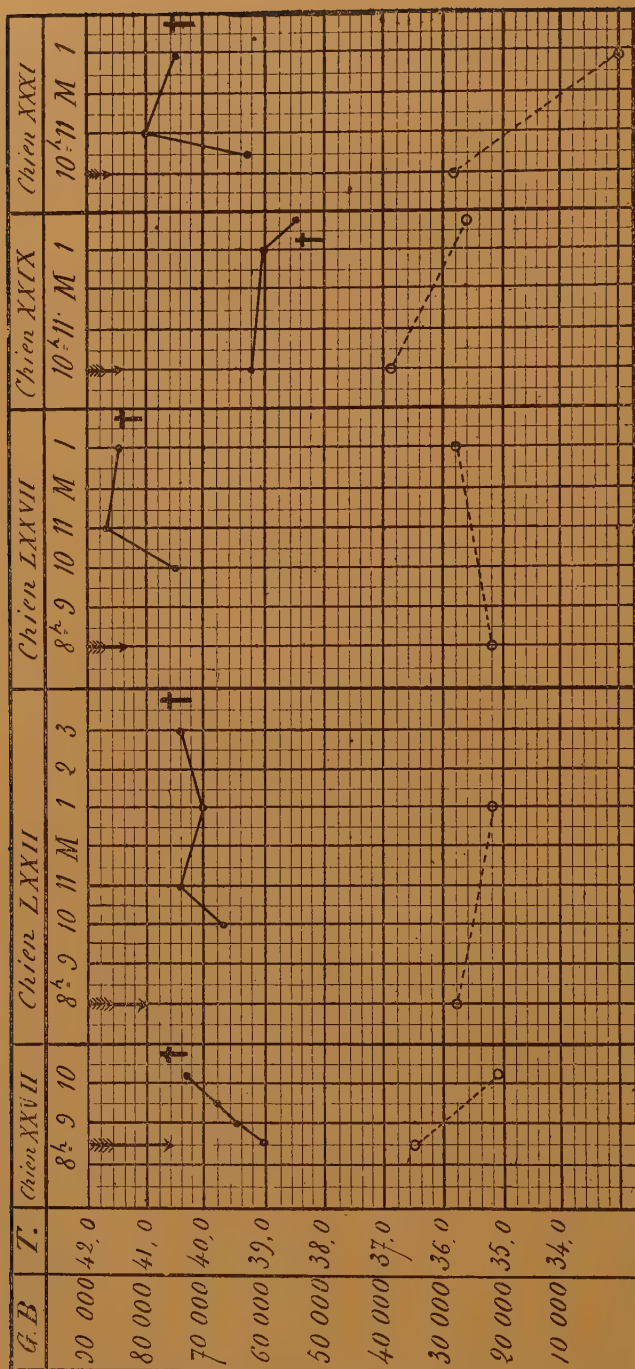


PLANCHE I. — Chiens ayant succombé rapidement à l'injection intraveineuse de toxine

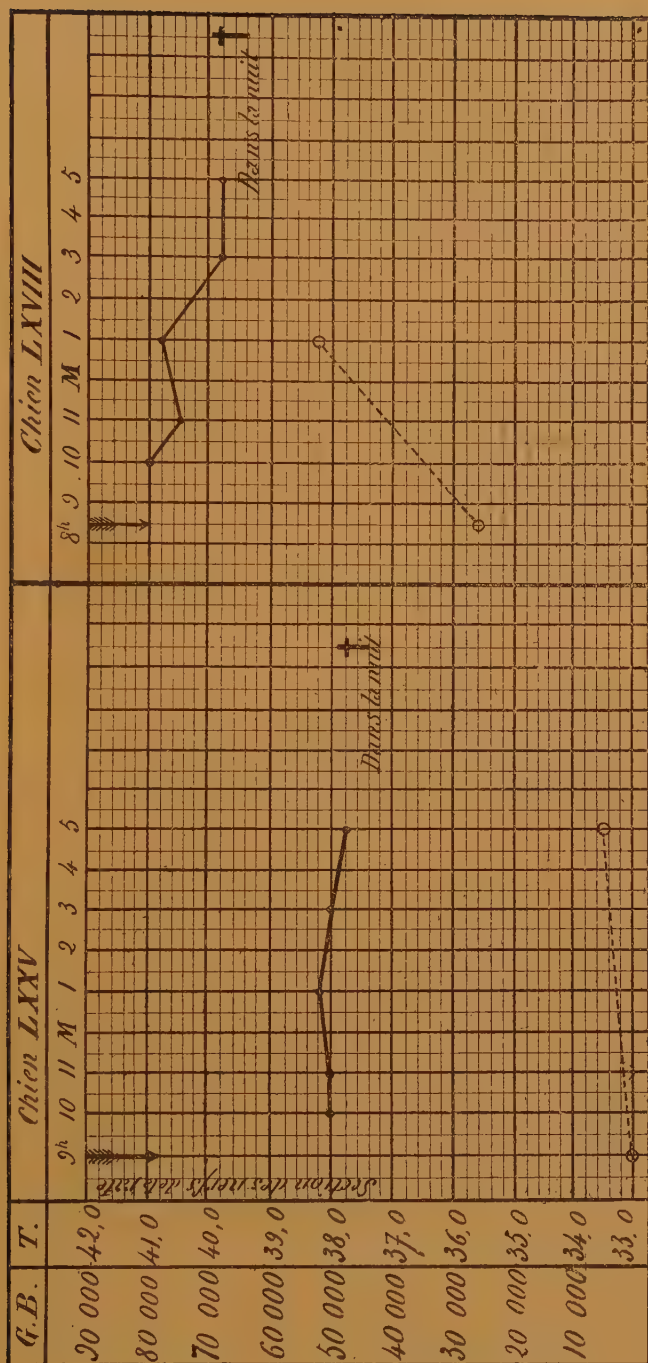


PLANCHE II.— Chiens ayant succombé lentement à l'injection intra-veineuse de toxine

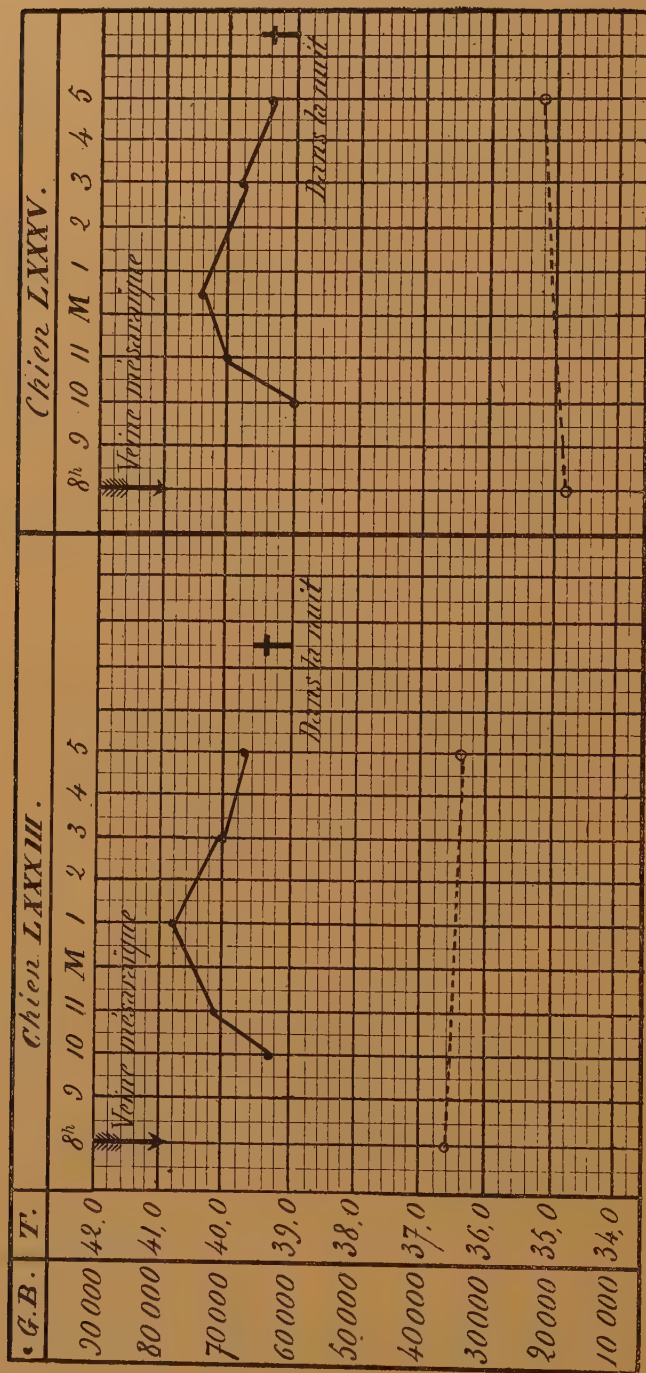


PLANCHE III. — Chiens ayant succombé lentement à l'injection de toxine dans une veine mésentérique

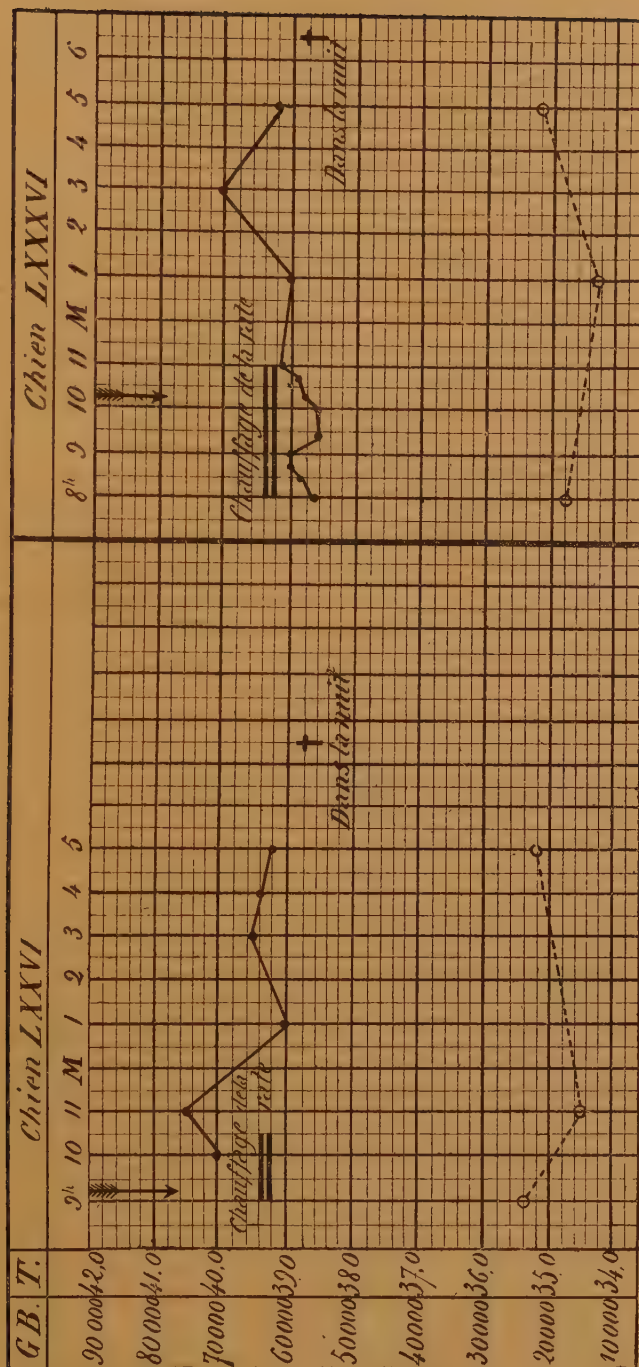
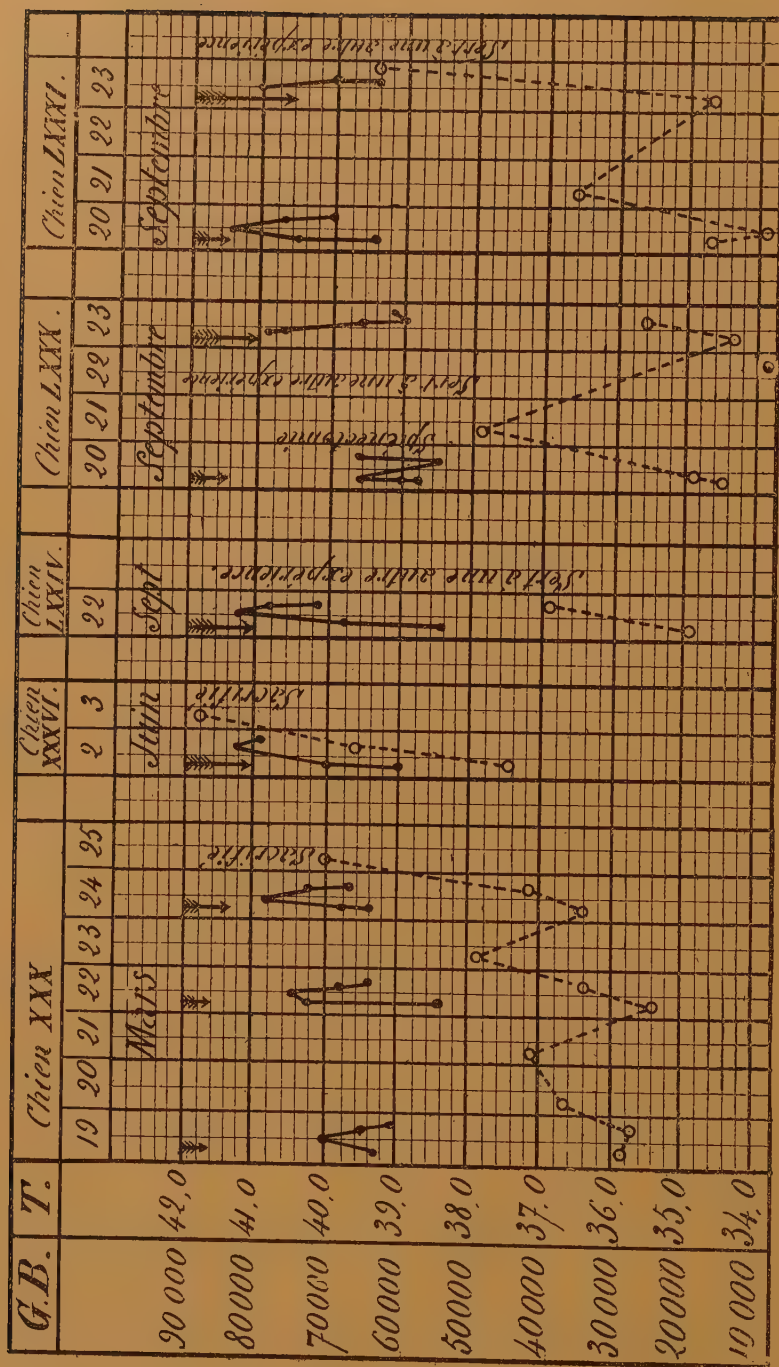


PLANCHE IV. — Chiens ayant eu la rate chauffée



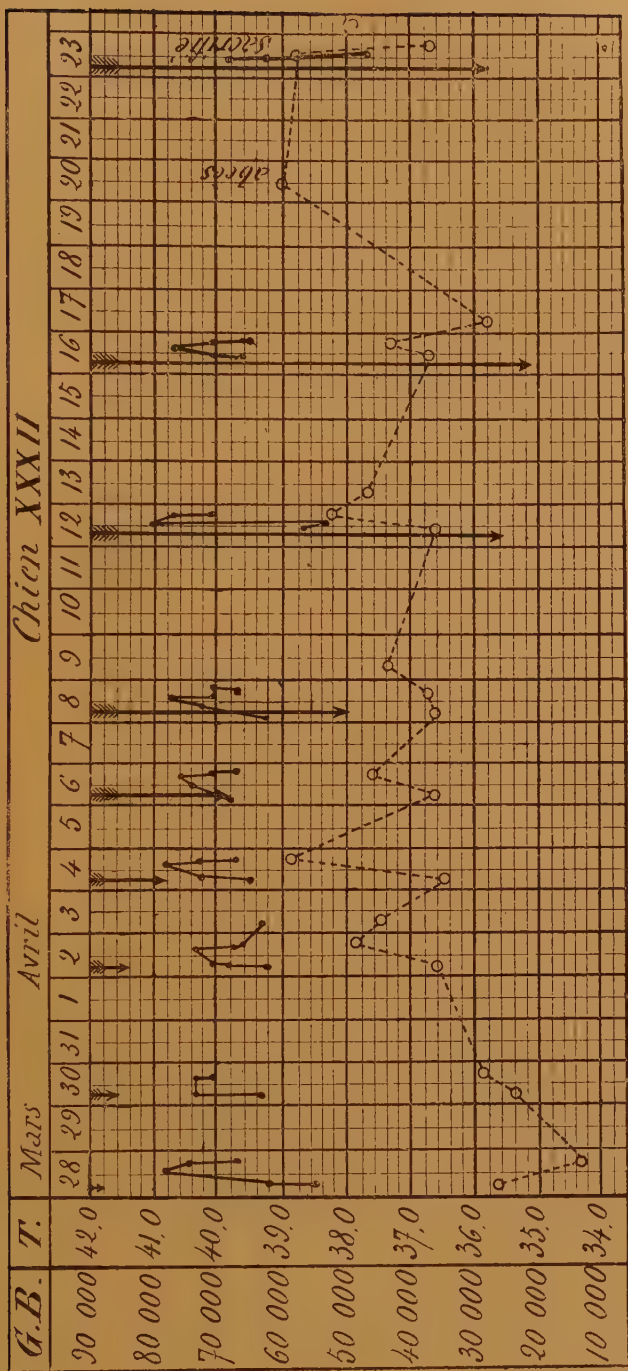


PLANCHE VI. — Chien ayant résisté à une série d'injections de toxine

CHAPITRE IV

Etude clinique de la leucocytose au cours de la fièvre typhoïde

L'étude des variations leucocytaires au cours de la dothiéntérie a été, nous l'avons vu, l'objet de nombreuses publications : parmi les auteurs qui se sont occupés de cette question, les uns, soutenant encore l'ancienne doctrine de Virchow, pensent que la fièvre typhoïde s'accompagne d'une augmentation du nombre des leucocytes; d'autres déclarent au contraire que ce nombre n'est pas exagéré; d'autres enfin, qu'il est inférieur à la normale. Il semble qu'actuellement ce soit cette dernière opinion qui ait prévalu.

Dans les six cas de fièvre typhoïde que nous avons suivis, examinant tous les deux ou trois

jours l'état du sang, nous avons noté également cette diminution du nombre des leucocytes; mais cette hypoleucocytose existe-t-elle toujours, apparaît-elle dès le début et se prolonge-t-elle jusqu'à la fin de la maladie, c'est ce que nous allons examiner en suivant les variations de nombre des leucocytes au cours des différentes périodes de fièvres typhoïdes de moyenne intensité; nous noterons ensuite ce qui se passe lorsque surviennent complications ou rechutes.

Période de début. — Il est souvent très difficile de savoir à quel moment précis a commencé une dothiéntérie; et alors même que par les renseignements fournis par le malade, on est arrivé à connaître à peu près l'époque à laquelle remonte le début, il est bien rare qu'on ait pu assister aux deux ou trois premiers jours de l'infection : ordinairement, c'est au plus tôt le 3^e ou 4^e jour de l'affection que l'on examine le malade. Il est donc tout à fait exceptionnel de pouvoir noter les variations leucocytaires pendant les deux premiers jours. Chez les malades que nous avons observés, il ne nous a pas été donné d'assister au début même de l'infection; c'est le plus souvent dans le cours du 1^{er} septénaire que nous avons pu commencer la numération des globules blancs (3^e ou 4^e jour dans deux cas. Observat. II et III; 5^e ou 6^e jour dans deux autres cas. Observat. I et IV; du 15^e au 20^e jour dans les observat. V et VI.).

Au cours du 1^{er} septénaire, dans chacune des numérations faites chez les malades des quatre premières observations, nous avons trouvé un nombre de leucocytes toujours au-dessous du chiffre normal

et variant de 3,000 à 5,000 globules blancs par millimètre cube de sang.

Cette période de début, ou d'ascension de la température, semble donc s'accompagner, dans les cas normaux, d'une hypoleucocytose très nette oscillant autour de 4,000 leucocytes par millimètre cube.

Période d'état. — La période d'état qui, au point de vue de la fièvre est caractérisée par des oscillations stationnaires de la température se trouve constituée environ vers le 7^e jour de la maladie, c'est-à-dire vers le deuxième septénaire.

A ce moment, l'hypoleucocytose du début persiste : il semble même que pendant les quinze jours ou trois semaines que dure cette période le nombre des leucocytes soit encore moindre, et nous avons observé dans un cas (observat. IV) un abaissement du chiffre des globules blancs au-dessous de 2.000. Cependant, il ne paraît pas y avoir de relation entre l'intensité plus ou moins grande de cette hypoleucocytose et la durée plus ou moins longue de la maladie.

Chez deux de nos malades (observat. I et IV) chez lesquels la période d'état a duré environ dix à quinze jours, nous avons noté pendant ce même temps des variations du nombre des globules blancs allant dans un cas de 3,800 à 5,400, dans l'autre de 1,500 à 3,900 : dans l'observation V où cette période d'oscillation stationnaire de la température s'est prolongée plus de vingt-cinq jours nous trouvons encore des chiffres variant de 2,500 à 4,500. Enfin chez la malade de l'observation II qui a supporté une période d'état de 30 jours, — sans doute à cause des complications

survenues du côté de l'appareil respiratoire, — nous avons noté de 3,000 à 6,000 globules blancs, avant le début des phénomènes pulmonaires, puis des oscillations autour de 7,000 tant que persistèrent les signes d'une congestion intense des poumons.

Quant à notre sixième observation, il semble à un examen superficiel, qu'elle fasse exception à la règle et qu'elle sorte du cadre ordinaire.

En effet, ayant examiné le sang de ce malade seulement au cours du troisième septénaire, en pleine période d'état d'une infection typhique paraissant évoluer normalement, nous aurions dû trouver une diminution du nombre des leucocytes : au contraire, les numérations faites du 18^e au 22^e jour nous ont donné des chiffres variant de 12,000 à 14,500 globules blancs. Mais, si nous lisons l'histoire de ce malade, nous voyons, d'une part, qu'avant sa fièvre typhoïde il a eu une attaque assez intense de rhumatisme articulaire aigu ayant duré une quinzaine de jours, et, d'autre part, que l'infection typhique est survenue juste au moment où le rhumatisme commençait à s'améliorer. Or nous savons, par les recherches des auteurs sur la leucocytose au cours du rhumatisme articulaire aigu, que le plus souvent on note au cours de ces accès une hyperleucocytose très intense se prolongeant *longtemps* pendant la convalescence et pouvant atteindre les chiffres de 20 à 25,000 globules blancs. Il ne paraît donc pas impossible d'admettre que le nombre des globules blancs trouvé chez notre malade au moment de la période d'état de la fièvre typhoïde (12,000 à 14,500) soit un nombre inférieur à

celui qu'il présentait lorsque a débuté l'infection typhique. Il y aurait donc, même dans ce cas, une diminution relative, puisque — suivant ce qui a lieu ordinairement au cours du rhumatisme articulaire aigu — notre malade avait probablement au début de sa dothiéntérie 20 à 25,000 globules blancs par millimètre cube de sang. Malheureusement cette constatation n'ayant pu être faite dans ce cas particulier, nous sommes réduit à émettre une hypothèse, — qui semble cependant assez plausible, — car, comme nous le verrons plus loin, nous avons encore observé pendant la période de déclin des phénomènes analogues à ceux constatés dans les cinq autres observations mais toujours avec des nombres de leucocytes plus élevés.

En résumé, pendant les deuxième et troisième septénaires d'une fièvre typhoïde ordinaire ou plutôt tant que se prolonge la période d'état, nous avons noté, dans cinq cas sur six observés, un abaissement du nombre des leucocytes au-dessous du chiffre normal. Cette diminution des globules blancs semble se maintenir durant la presque totalité de la période d'état : toutefois dans les derniers jours qui précèdent l'apparition de la période de défervescence le nombre des leucocytes augmente légèrement, et, s'il ne dépasse pas encore le chiffre normal, du moins il tend de plus en plus à l'atteindre.

Période de déclin. — Convalescence. — La période de déclin qui précède la convalescence est caractérisée le plus souvent par une défervescence lente, en lysis, de la température dont la courbe devient progressivement décroissante.

Examinons les variations leucocytaires qui se produisent à ce moment : nous avons vu qu'à la fin de la période d'état le nombre des globules blancs augmentait légèrement pour se rapprocher de plus en plus du chiffre normal de 6,000 à 7,000.

Cette augmentation devient alors beaucoup plus nette, et dans toutes nos observations nous avons noté, au moment où se produisait cette défervescence de la température, un nombre de leucocytes supérieur au chiffre normal, une hyperleucocytose plus ou moins intense suivant les cas.

Dans l'observation I, nous avons trouvé 5,400 globules blancs le 16^e jour de la maladie, puis près de 8,000 au 19^e jour, et enfin 12,800 le 22^e jour, alors que la température tombait pendant ce laps de temps de 38°8 à 37°2.

Dans l'observation II, nous voyons de même, pendant les huit jours que met la température pour descendre de 39°2 à 37°5, quatre numérations des leucocytes donnant les chiffres de 9,300, 11,900, 9,600, 8,300.

Dans l'observation III, le nombre des globules blancs, qui, à la fin de la période d'état était de 4,600, s'élève progressivement à 6,400, puis à 10,500 : en même temps la température tombe de 39° à 37°. Mais survient une rechute, et brusquement le nombre des leucocytes décroît.

L'observation IV nous fournit encore une légère hyperleucocytose au moment de la période de déclin de la fièvre : tandis que la température s'abaisse du 17^e jour au 25^e par des oscillations décroissantes de 39°2' à 36°8, le nombre des leucocytes augmente : de

2,200 que nous avons noté le 17^e jour ce nombre s'élève progressivement pour atteindre 9,000 le 25^e jour.

Chez la malade qui fait l'objet de notre 5^e observation, nous avons encore rencontré une faible hyperleucocytose qui s'est manifestée pendant les cinq jours (du 29^e au 34^e), durant lesquels la température est descendue peu à peu de 39°5 à 37°. Nous avons noté en effet dans les 4 numérations pratiquées à ce moment 2,900 globules blancs le 29^e jour, 4,200 le 31^e, 6,300 le 33^e, et enfin 8,400 le 34^e. Si ce nombre de 8,400 ne dépasse guère le chiffre normal des globules blancs, il dénote cependant une hyperleucocytose relative, puisque, cinq jours avant, le chiffre des leucocytes était seulement de 2,900.

Enfin dans notre observation VI, qui paraît, comme nous l'avons vu, ne pas concorder exactement avec les cinq autres, nous voyons encore, lorsque commence la période de déclin, le nombre des leucocytes augmenter. De 13,000, ce nombre s'élève progressivement à près de 17,000, et pendant ce même temps, la température descend par oscillations décroissantes de 39°8 à 38°5.

Quoi qu'il en soit, si — faisant abstraction de cette sixième observation, dont l'évolution leucocytaire a pu être troublée par l'attaque de rhumatisme articulaire aigu dont fut atteint le malade au moment même où débuta sa dothiéntérie, — nous considérons les cinq autres cas observés, nous voyons que dans tous au moment où la période de déclin s'établit, le nombre des leucocytes s'élève progressivement au-dessus du chiffre normal des globules blancs.

Ainsi, en même temps que l'état général du typhique semble s'améliorer et la température s'abaisser, on observe une augmentation sensible des globules blancs. Cette hyperleucocytose relative coïncidant avec le début de la convalescence, on peut se demander s'il n'y a pas lieu d'établir une relation de cause à effet entre ces deux phénomènes. Peut-être faut-il voir dans cette augmentation passagère du nombre des leucocytes un fait indiquant que l'organisme, — qui luttait depuis le début de l'infection contre le bacille typhique et ses produits toxiques de sécrétion, — est enfin en état de réagir victorieusement, grâce au nombre plus élevé de ses défenseurs. Cette légère hyperleucocytose du début de la convalescence deviendrait ainsi un des facteurs principaux de « la réaction de défense » de l'organisme.

Mais quelle est la durée de cette hyperleucocytose? Cela varie un peu suivant les cas : il semble toutefois qu'elle persiste cinq à six jours; puis, peu à peu, le nombre des globules blancs diminue et se rapproche du chiffre normal autour duquel il va se maintenir durant toute la fin de la convalescence, à moins qu'il ne survienne une complication ou une rechute.

En résumé, au cours d'une dothiéntérie d'intensité moyenne et dont l'évolution est normale, les variations du nombre des leucocytes semblent être les suivantes :

- 1^o Pendant la période de début (1^{re} septénaire), il y a une hypoleucocytose assez nette;
- 2^o Pendant la période d'état (2^e, 3^e septénaires, ou plutôt tant que dure cette période) cette hypoleucocytose persiste, et semble même augmenter d'intensité;

3° Pendant la période de déclin qui précède la convalescence, on voit le nombre des leucocytes augmenter d'une façon très sensible.

Examinons maintenant ce que deviennent les globules blancs lorsque, la fièvre typhoïde, au lieu d'évoluer normalement pour aboutir à la guérison, est interrompue par une rechute ou une complication.

Chez les malades que nous avons suivis, nous n'avons pas rencontré de complications sérieuses : dans un cas nous nous sommes trouvé en présence d'une rechute au cours du quatrième septénaire, au milieu de la période de déclin (observ. III). Voici ce que nous avons observé chez ce malade. Depuis quatre à cinq jours la température oscillait de 38° à 37°; en même temps nous avons trouvé une augmentation progressive des globules blancs; la dernière numération nous avait donné le chiffre de 40,500. Deux jours après cette numération, nous en pratiquons une autre qui nous indique que le chiffre des leucocytes est retombé à 6,400; en même temps le malade avait le soir 38°2 de température. Le surlendemain, la fièvre oscillait autour de 39° et le nombre des leucocytes était descendu à 5,700. Enfin, pendant les neuf jours durant lesquels la température est restée stationnaire autour de 39°, le nombre des globules blancs est demeuré au-dessous de la normale (3,300; 3,500; 5,000).

Cette hypoleucocytose, tout à fait semblable à celle des deux premières périodes, qui, au moment de la défervescence, avait fait place à une hyperleucocytose progressive, disparut à son tour. Elle fut, elle aussi, remplacée par une augmentation du nombre des glo-

bules blancs, dès que la température redevint normale. C'est ainsi que le 44^e jour de la maladie, nous trouvions 9,100 globules blancs avec une température de 37° le matin, et 37°5 le soir; le 46^e jour, nous notions 11,200 globules blancs et une température normale. Signalons que cette hyperleucocytose a persisté sept jours, tandis que la première n'avait duré que deux jours. Puis peu à peu la convalescence semblant s'établir, et cette fois d'une façon durable, le nombre des leucocytes retomba autour de 6,000 à 7,000.

Ainsi, pendant cette rechute, le nombre des globules blancs a subi des variations semblables à celles que l'on observe au cours d'une fièvre typhoïde normale : là encore, nous avons trouvé une hypoleucocytose qui fut suivie d'une hyperleucocytose au moment où s'établit la convalescence.

Les complications survenant au cours de la fièvre typhoïde, peuvent apporter des modifications dans la marche habituelle de la leucocytose dans cette infection. Ces modifications varieraient, d'après Koelner, selon les complications : le plus souvent, on observerait une augmentation du nombre des leucocytes (pneumonie, pleurésie purulente, parotidite, ostéo-périostite, etc.); dans les hémorragies intestinales, le nombre des leucocytes augmenterait également, mais pour redescendre rapidement au-dessous de la normale. Enfin, dans les cas mortels avec complication streptococcique, Koelner a noté une hypoleucocytose très intense.

Quant aux doctrines pathogéniques formulées pour expliquer les variations du nombre des leucocytes au

cours de la fièvre typhoïde, on pourrait presque dire qu'il y a autant d'hypothèses que d'auteurs. C'est surtout l'hypoleucocytose du début que l'on a cherché à interpréter. S'agit-il d'un arrêt dans la production des leucocytes, d'une destruction rapide de ceux-ci, ou d'une répartition anormale dans l'organisme, chacune de ces trois opinions a ses défenseurs. Il semble, toutefois, que le plus grand nombre des auteurs se rattachent de préférence à cette dernière hypothèse, et expliquent cette hypoleucocytose par une répartition anormale des globules blancs due à des influences chimiotactiques, en vertu desquelles les leucocytes seraient attirés vers les organes où pullulent les bacilles d'Eberth.

Etude des courbes. — Si maintenant nous considérons les courbes représentant ces variations leucocytaires au cours de nos différentes observations, nous voyons qu'il y a une distinction à établir entre celles des formes simples et celles des formes graves et prolongées.

Dans les cas de moyenne intensité (obser. I, IV, V), cette courbe se maintient, pour ainsi dire, en plateau au-dessous du chiffre normal, pendant toute la période de début et la plus grande partie de la période d'étal, oscillant seulement entre 3,000 et 5,000; puis, au moment où apparaissent les premiers signes de la défervescence, on la voit s'élever progressivement pour atteindre son maximum pendant la période de déclin; elle se maintient alors cinq à six jours au-dessus du chiffre normal et redescend ensuite lentement, décrivant ainsi une courbe en clocher ou en toit.

Dans une forme prolongée qui s'est terminée par la guérison (observ. II), nous voyons une courbe à peu près semblable à la précédente, avec cette différence toutefois qu'avant d'arriver au stade d'ascension, elle a été plus traînante, plus oscillante, et l'ascension elle-même se fit plus lentement.

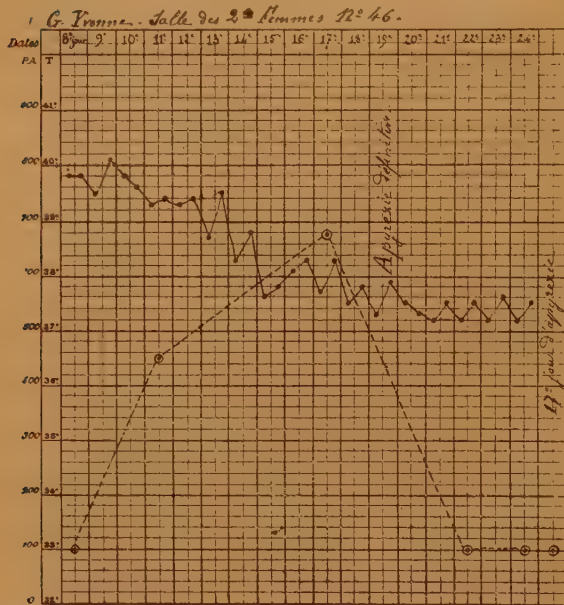
Enfin dans notre observation III (rechute) nous trouvons la première partie de la courbe en tout point semblable à celle d'une fièvre typhoïde simple : légères oscillations au-dessous du chiffre normal, puis ascension progressive : mais, la rechute étant survenue à ce moment, la courbe, dans sa deuxième portion, au lieu de se maintenir comme dans les cas ordinaires cinq à six jours au-dessus du chiffre normal, retombe brusquement de 10.500 à 6.400, puis elle continue sa descente pour demeurer de nouveau au-dessous du chiffre normal et faire une deuxième ascension, cette fois plus lente et plus durable, au moment où apparurent les signes d'une nouvelle défervescence annonçant la convalescence et la guérison.

De l'examen de ces courbes il paraît résulter que cette hyperleucocytose, survenant en même temps que les premiers signes de la défervescence et se maintenant cinq à six jours, serait d'un bon signe pronostic, puisqu'elle indiquerait une réaction de défense de l'organisme. Si nous comparons ces courbes à celles des variations du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques, établies par M. Paul Courmont (1), à l'obli-

(1) P. Courmont. — Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques, séro-pronostic de la fièvre typhoïde. (Thèse de Lyon, 1897.)

geance duquel nous devons de pouvoir en reproduire ici une des plus intéressantes, nous voyons qu'elles offrent plusieurs points de ressemblance. Cet auteur a, en effet, montré que dans les formes simples, classi-

OBSERVATION 11 (Thèse P. Courmont)



Courbe en clocher du pouvoir agglutinant avec maximum élevé
Dothiéntérie bénigne

ques de fièvre typhoïde, le pouvoir agglutinant est d'abord faible (parfois même nul) durant la période de début et la plus grande partie de la période d'état; puis il s'élève progressivement, atteint son maximum à la fin de la période d'état, dès qu'apparaissent

les premiers signes de la défervescence, et ensuite il redescend, décrivant ainsi dans son ensemble une courbe en clocher ou en toit. Au contraire, dans les formes graves, prolongées, la courbe est beaucoup moins régulière; elle est alors traînante et présente de nombreuses oscillations. La formation de la substance agglutinante, semble donc avoir surtout la signification d'une réaction de défense de l'organisme.

Ainsi les variations leucocytaires que nous avons notées chez nos malades, paraissent ressembler beaucoup aux variations du pouvoir agglutinant indiquées par M. P. Courmont.

En effet, si nous comparons, — au cours d'une fièvre typhoïde simple, classique, — l'évolution du pouvoir agglutinant signalée par M. Courmont, et l'évolution leucocytaire que nous avons observée, voici ce que nous trouvons :

Période de début et période d'état :

- a) Le pouvoir agglutinant est faible.
- b) Le nombre des leucocytes est peu élevé et reste au dessous du taux normal.

Période de défervescence ou de déclin :

- a) Le pouvoir agglutinant qui a commencé à s'élever dès la fin de la période d'état atteint alors son maximum.

- b) Le nombre des leucocytes qui avait atteint le chiffre normal vers la fin de la période d'état, augmente progressivement pour atteindre alors son maximum.

De la ressemblance qui paraît exister entre les variations leucocytaires et les variations du pouvoir agglu-

tinant, pouvons-nous conclure qu'il y a une relation entre ces deux phénomènes? Nous n'osons l'affirmer. Une étude simultanée de ces deux ordres de faits chez les mêmes malades permettrait seule de formuler des conclusions précises. Toutefois, en présence de cette évolution parallèle du nombre des leucocytes et de la quantité plus ou moins grande de la substance agglutinante que l'on trouve dans le sang des typhiques, on pourrait peut-être émettre l'hypothèse que cette substance agglutinante est un produit de sécrétion des globules blancs.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Méthode employée pour la numération des globules blancs. — Pour pratiquer la numération des globules blancs chez nos malades, nous nous sommes servi d'un nouveau procédé, du reste assez simple, qui a fait l'objet d'une communication de M. Lyonnet à la Société des sciences médicales de Lyon (février 1899).

Voici comment nous procédons :

Nous avons deux petites pipettes graduées, tout à fait comparables à celles des instruments habituellement employés pour compter les globules du sang ou doser l'hémoglobine.

L'une est destinée à recueillir le sang, elle porte une seule division. L'autre sert à recueillir le liquide qui doit être mêlé au sang : elle est graduée de telle sorte

qu'elle renferme sept fois la quantité contenue dans la première pipette.

Nous avons de plus un petit vase de verre de trois à quatre centimètres cubes; enfin un mélange d'acide acétique et d'eau dans la proportion de 6 pour 100.

Nous commençons à remplir la seconde pipette avec l'eau acidulée et plaçons ce liquide dans le petit vase de verre.

Cela fait, nous prenons avec la première pipette le sang nécessaire, obtenu par la piqure du doigt. Nous déposons ce sang dans l'eau acidulée en ayant soin de bien faire le mélange.

On peut examiner de suite au microscope : l'acide acétique a détruit très rapidement les globules rouges, il ne reste plus que les globules blancs.

Nous prenons alors avec une pipette ordinaire, non graduée, une goutte du mélange et portons cette goutte sur la petite cellule du compte-globules de l'appareil de Hayem-Nachet. Nous plaçons le couvre-objet, et nous comptons les globules renfermés dans le carré qui est projeté.

Il est bon pourtant d'attendre quelques instants pour que les globules blancs se déposent tous sur la lame de verre, et soient tous visibles dans un même plan, sans que l'on soit obligé de modifier la mise au point du microscope.

Pour plus d'exactitude nous faisons varier plusieurs fois le point examiné, et comptons les globules en différents endroits : nous prenons alors la moyenne.

Supposons que nous ayons trouvé une moyenne de N globules blancs dans notre examen. Pour savoir

le nombre par millimètre cube de sang, nous sommes obligés de faire les calculs suivants :

La petite cellule de l'appareil de Hayem-Nachet a une épaisseur de $1/5^e$ de millimètre; le carré projeté a aussi $1/5^e$ de millimètre de côté : donc la quantité du mélange vu dans le champ du microscope répond à un petit cube de $1/5^e$ de millimètre de côté: le volume de ce cube est donc le suivant : $1/5^e \times 1/5^e \times 1/5^e$, c'est-à-dire $1/125^e$; par conséquent la quantité du mélange examiné répond à la 125^e partie d'un millimètre cube : il faudra donc multiplier par 125 le nombre de globules trouvé pour avoir la quantité contenue dans un millimètre cube du mélange.

Nous aurons donc :

$$N \times 125$$

Mais nous n'avons pas là du sang, mais bien une dilution : le mélange a été fait dans la proportion de une partie de sang pour sept d'eau acidulée, le mélange est donc à $1/8^e$.

Par conséquent pour avoir le nombre de globules blancs dans un millimètre cube de sang il faudra multiplier par 8 le nombre déjà trouvé dans un millimètre cube du mélange. Nous aurons alors :

$$N \times 125 \times 8$$

Or : $125 \times 8 = 1,000$

Par conséquent nous avons simplement :

$$N \times 1,000$$

Donc pour avoir la quantité de globules blancs renfermés dans un millimètre cube de sang, il nous suffit de multiplier par 1,000 le nombre des globules blancs comptés dans le carré projeté de l'appareil de Hayem-Nachet. Si nous avons trouvé 5, 6, 7 globules blancs dans trois numérations successives, en faisant varier le point de la préparation examiné, nous prenons la moyenne de ces trois nombres, c'est-à-dire 6 et nous multiplions par 1,000, nous disons alors qu'il y a 6,000 globules blancs par millimètre cube de sang.

En résumé, nous voyons qu'en faisant un mélange de sang et d'eau acidulée au $1/8^e$, et en se servant de l'appareil de Hayem-Nachet, *il suffit, pour avoir le nombre de globules blancs contenus dans un millimètre cube de sang, de multiplier par 1,000 le nombre de globules blancs comptés dans le petit quadrillage de l'appareil.*

OBSERVATION I

Fièvre typhoïde normale, d'intensité moyenne. — Guérison

Prosper V..., dix-neuf ans, garçon coiffeur, est entré à l'Hôtel-Dieu le 17 janvier 1899, salle Ste-Jeanne, dans le service de M. le professeur Teissier, suppléé par M. Lyonnet, médecin des Hôpitaux.

Né présente rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou personnels.

N'a jamais été malade : il y a trois ou quatre jours il a été pris brusquement et, sans cause connue, de céphalalgie, diarrhée, épistaxis, rachialgie, lassitude générale.

À l'entrée, mêmes symptômes, langue sèche, anorexie, soif vive, tympanisme abdominal, douleur et gargouillement dans la fosse iliaque droite, diarrhée abondante, rate volumineuse et douloureuse.

Pas de taches rosées.

Céphalalgie, surtout occipitale, intense.

Le malade tousse un peu : l'auscultation révèle aux deux bases quelques sibilances.

Température, 40° ; pouls, 110. — Traitement par les bains froids 20°.

21 janvier. — Apparition sur l'abdomen de quelques taches rosées discrètes.

Ulcérations pharyngées, siégeant sur les piliers antérieurs du voile.

26 janvier. — Hier soir la température s'est élevée à 40°5 sans cause appréciable. Le malade s'est senti plus abattu.

Ce matin, la température est redescendue à 37°9, le malade se sent bien, l'état général est bon.

Les phénomènes abdominaux ont à peu près disparu.

3 février. — La température s'est abaissée progressivement et depuis hier l'apyrexie est complète. Le malade semble entrer en convalescence.

8 février. — L'état général est toujours très bon : cependant la température s'est un peu relevée depuis deux jours.

14 février. — Persistance de la température au-dessus de 38° sans qu'aucun phénomène important puisse expliquer cette légère recrudescence. Le malade se sent très bien et voudrait manger.

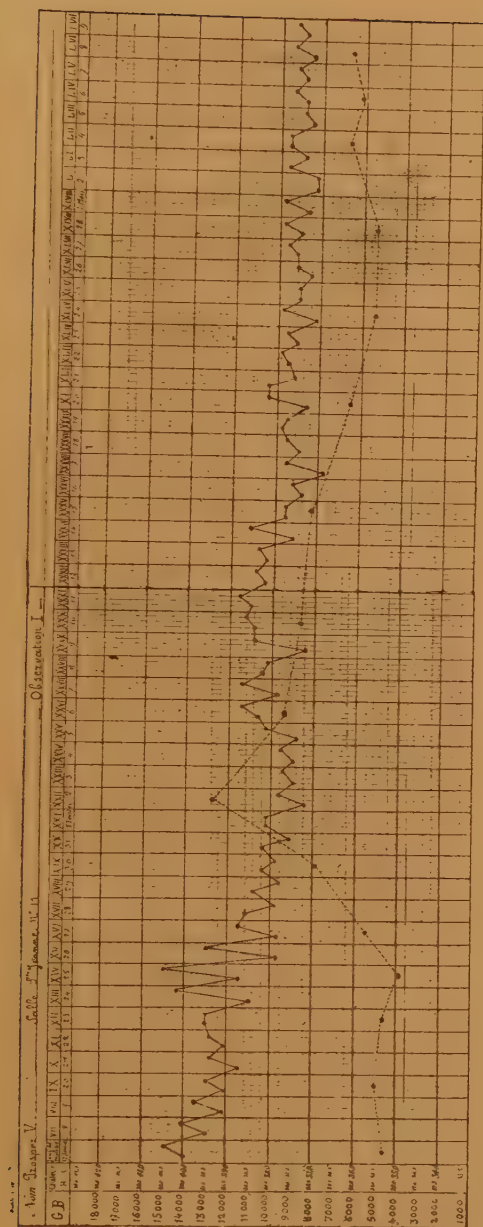
20 février. — La température est redevenue normale.

1^{er} mars. — Depuis une dizaine de jours l'apyrexie est complète.

10 mars. — La malade quitte l'hôpital.

Numération des globules blancs

Dates	Jour de la maladie	Nombre de globules blancs
17 janvier	6 ^e jour	4.500
20 —	9 ^e —	5.000
23 —	12 ^e —	4.600
25 —	14 ^e —	3.900
27 —	16 ^e —	5.400
30 —	19 ^e —	7.900
2 février	22 ^e —	12.800
6 —	26 ^e —	9.600
10 —	30 ^e —	8.700
15 —	35 ^e —	8.200
20 —	40 ^e —	6.500
24 —	44 ^e —	5.500
28 —	48 ^e —	5.500
1 mars	52 ^e —	6.700
6 —	54 ^e —	6.100
8 —	56 ^e —	6.500



OBSERVATION II

Fièvre typhoïde avec complications pulmonaires ayant retardé la convalescence. — Guérison

Marie D..., vingt-deux ans, domestique, entrée à l'Hôtel-Dieu, le 4 mars 1899, dans le service de M. le professeur Teissier, suppléé par M. le docteur Lyonnet, médecin des Hôpitaux.

Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou personnels : elle s'est toujours bien portée.

Il y a trois ou quatre jours elle commença à ressentir une grande lassitude et un certain malaise général.

Avant-hier elle fut obligée d'interrompre son travail pour se mettre au lit : elle avait des frissons et une céphalalgie intense.

Hier apparurent une diarrhée assez abondante et quelques épistaxis. Abattement de plus en plus grand. Anorexie absolue.

Actuellement, à l'entrée, persistance avec augmentation des phénomènes précédents. Céphalalgie occipitale très pénible, douleurs abdominales avec prédominance dans la fosse iliaque droite. Le ventre est un peu ballonné, la pression est douloureuse et détermine du gargouillement. La rate est volumineuse. La langue est sèche, fendillée, rôtie, recouverte d'un enduit brunâtre.

Pas de taches rosées.

La malade tousse un peu, et l'auscultation révèle quelques signes de bronchite : ronchus disséminés et quelques gros râles muqueux aux deux bases.

Les urines présentent un léger disque d'albumine.

La température est de 40°5.

Traitement par la méthode de Brand.

9 mars. — Depuis l'entrée de la malade la température se maintient soir et matin au-dessus de 40°, mais l'état général reste assez bon.

Apparition de quelques taches rosées.

Persistence des signes de bronchite.

14 mars. — La température a un peu baissé et reste au-dessous de 40°. On constate toujours des râles sibilants et ronflants disséminés dans toute la poitrine.

18 mars. — La malade a une dyspnée assez forte. A l'auscultation on trouve des foyers multiples de congestion disséminés dans les deux poulmons.

A la base gauche on entend un léger souffle tubaire avec quelques râles crépitants.

Application de ventouses sèches. Continuation des bains.

19 mars. — Persistence des foyers de congestion pulmonaire, mais avec changement dans leurs localisations : à la place du foyer de la base gauche noté hier on entend de gros râles humides.

Ventouses. Bains sont continués.

22 mars. La dyspnée persiste et paraît même plus intense.

A la base droite on trouve une zone de matité.

A l'auscultation on note tout à fait à la base droite de l'obscurité des bruits respiratoires, et un peu au-dessus de cette zone obscure on entend un souffle un peu lointain, peu intense. Il y a là sans doute un léger épanchement.

On supprime les bains.

24 mars. — Persistence des signes stéthoscopiques.

Il y a toujours un léger souffle à la base droite, et l'on entend de nombreux râles dans toute la hauteur des deux poulmons, excepté à la base droite où l'on note toujours de l'obscurité.

28 mars. — La température remonte à 40°. Les signes pulmonaires sont toujours les mêmes : il semble, pourtant, que la matité de la base droite ait diminué.

1^{er} avril. — La température baisse : les phénomènes pulmonaires s'amendent; l'épanchement a disparu et l'on ne trouve plus de foyers de congestion pulmonaire.

On entend encore quelques gros râles de bronchite disséminés dans les deux poulmons.

8 avril. — La température oscille autour de 38°. Encore quelques râles, mais de moins en moins nombreux.

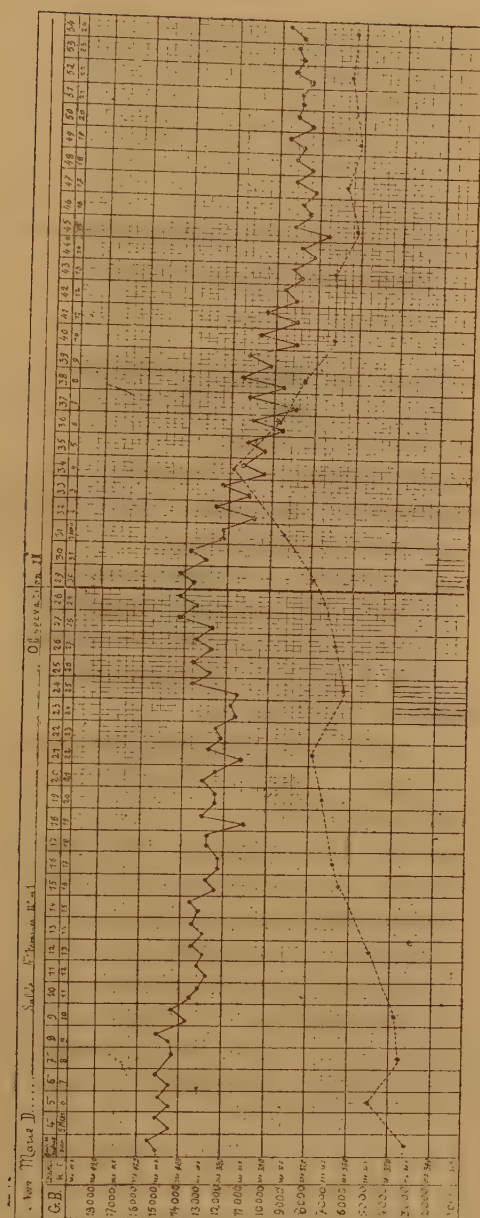
14 avril. — Depuis trois jours, la température est au-dessous de 38°.

20 avril. — Depuis une dizaine de jours, la température est normale et oscille autour de 37°,5. La malade est en pleine convalescence.

30 avril. — La malade sort guérie.

Numération des globules blancs

Dates —	Jours de la maladie —	Nombre de globules blancs —
4 mars	3 ^e jour	3.100
6 —	5 ^e —	5.000
8 —	7 ^e —	3.500
10 —	9 ^e —	3.700
13 —	12 ^e —	5.000
16 —	15 ^e —	6.400
17 —	16 ^e —	6.900
20 —	19 ^e —	7.100
22 —	21 ^e —	7.900
25 —	24 ^e —	6.400
27 —	26 ^e —	6.800
29 —	28 ^e —	7.300
30 —	29 ^e —	7.800
1 ^{er} avril	31 ^e —	9.300
4 —	34 ^e —	11.900
6 —	36 ^e —	9.600
8 —	38 ^e —	8.300
10 —	40 ^e —	7.100
13 —	43 ^e —	7.400
15 —	45 ^e —	6.400
17 —	47 ^e —	6.600
19 —	49 ^e —	6.400
22 —	52 ^e —	6.500
24 —	54 ^e —	6.100



OBSERVATION III

Fièvre typhoïde à évolution normale jusqu'au vingt-huitième jour. —

A ce moment rechute. — Guérison

Pierre P..., trente et un ans, journalier, est entré à l'Hôtel-Dieu le 27 mars 1899, salle Ste-Elisabeth, dans le service de M. le professeur Lépine.

Antécédents héréditaires. — Père mort de paralysie. — Mère vivante ayant été paralysée à quatre reprises (hémiplegies). Deux frères en bonne santé.

Antécédents personnels. — Très bonne santé habituelle. Le 1^{er} mars, le malade a été obligé de cesser son travail : il était très abattu, avec des maux de tête intenses, il avait de la fièvre. Trois jours après il reprit son travail; toutefois, il se sentait encore fatigué.

27 mars. — Depuis quelques jours des symptômes analogues ont réapparu, et cette fois plus intense; hier, le malade fut obligé de s'aliter.

Constipation opiniâtre : une selle, mais pas diarrhéique.

Actuellement, le malade est très abattu, l'appétit a disparu; il a une céphalée intense persistante; toujours pas de diarrhée. Il tousse un peu, mais pas d'expectoration.

A l'examen de l'abdomen, on ne trouve rien de particulier, ni gargouillement, ni météorisme, ni taches rosées. La percussion de la rate ne dénote pas d'augmentation de volume de cet organe. La langue est recouverte d'un enduit saburral.

A l'auscultation des poumons on trouve des râles crépitants disséminés partout, sans foyer de localisation.

Le pouls est fort, non dicrote : 446.

La température : 38° ce matin, 39°67 le soir.

Traitement par la méthode de Brand.

30 mars. — La langue est rouge sur les bords. Les pupilles sont dilatées. Le pouls n'est nullement dicrôte : 88.

Le ventre ne semble pas ballonné, toujours pas de gargouillement ni de diarrhée. Apparition de quelques taches rosées très nettes. La rate n'est pas grosse.

Aux poumons : submatité très légère à la base droite, persistance des râles crépitants disséminés, mais surtout aux deux bases.

Urines : anneau d'albumine.

Séro-diagnostic : positif, mais très faiblement.

2 avril. — Pouls dicrote.

8 avril. — L'état général est assez bon ; toujours quelques râles de bronchite.

13 avril. — La température semble diminuer.

18 avril. — Depuis quatre jours le malade n'a pas eu de température au-dessus de 37°,8. Il paraît entrer en convalescence.

21 avril. — Le malade ayant commencé à s'alimenter, sa température est remontée brusquement à 38°,9, sans apparence extérieure de complication. On remet le malade au régime des fièvres (lait, bouillon, etc.).

27 avril. — Persistance de la température oscillant entre 38°,5 et 39°.

Le cœur est un peu faible. On donne XV gouttes de digitaline.

3 mai. — La température semble redescendre.

9 mai. — Depuis quatre jours la température se maintient au-dessous de 38°. L'état général est assez bon.

15 mai. — Le malade s'alimente depuis quelques jours : il est en pleine convalescence.

25 mai. — Le malade sort guéri.

Numération des globules blancs

Dates	Jours de la maladie	Nombre de globules blancs
28 mars	5 ^e jour	4.300
30 —	7 ^e —	5.200
1 ^{er} avril	9 ^e —	5.300
4 —	12 ^e —	4.300
6 —	14 ^e —	4.900
8 —	16 ^e —	5.000
10 —	18 ^e —	4.300
13 —	21 ^e —	4.600
15 —	23 ^e —	6.400
17 —	25 ^e —	10.500
19 —	27 ^e —	6.400
22 —	30 ^e —	5.700
27 —	35 ^e —	3.300
29 —	37 ^e —	3.500
4 ^{er} mai	39 ^e —	5.000
4 —	42 ^e —	7.500
6 —	44 ^e —	9.100
8 —	46 ^e —	11.200
12 —	50 ^e —	8.900
15 —	53 ^e —	6.700
17 —	55 ^e —	7.200

OBSERVATION IV

(Communiquée par M. Bard, n° 4563).

**Fièvre typhoïde. — Guérison — Tuberculose abortive
du sommet gauche.**

Maria D., trente-sept ans, employée.

Entrée le 25 avril 1899.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires : père et mère morts d'affections inconnues de la malade. Elle a toujours eu une très bonne santé et ne peut signaler aucune affection grave antérieure.

Pas de rhumatisme. Pas de syphilis ni d'éthylisme.

La malade a toujours été réglée régulièrement.

Mariée elle a eu sept grossesses, toutes normales, pas de fausses couches ; un enfant mort en bas âge de méningite, les six autres sont vivants et bien portants. Pas de névropathie.

L'affection actuelle a débuté il y a une huitaine de jours par de la fièvre, des vomissements et une sensation de faiblesse générale : la malade n'avait que des céphalées très légères sans vertiges ni épistaxis.

Douleurs abdominales légères, mais pas de diarrhée, durant les premiers jours surtout les vomissements étaient pénibles et répétés.

Depuis quelques jours elle tousse beaucoup, par quintes mais sans dyspnée sans expectoration. Pas de point de côté. Elle n'a pas pris de bain avant son entrée mais de la quinine et des lavements froids.

A l'entrée l'état général est satisfaisant ; il n'y a pas de

délire ni de troubles intellectuels ; un peu de torpeur mais la malade répond bien aux questions ; céphalée légère, mais pas de troubles oculaires. Pas de bourdonnements d'oreille.

La langue est saburrale au centre, sèche un peu rouge et dépouillée sur les bords, enduit nacré des gencives, pas de douleurs à la déglutition..

Les vomissements ont cessé depuis l'entrée, il n'y a pas de troubles du côté de l'estomac qui est indolore. Anorexie très marquée, soif très vive.

L'abdomen est un peu météorisé, mais souple à peine douloureux au palper ; gargouillement à grosses bulles dans la fosse iliaque droite, toujours pas de diarrhée.

Taches rosées très nettes, mais récentes disséminées sur la paroi abdominale.

Le foie indolore, ne dépasse pas les fausses côtes, matité splénique nette et étendue.

Au cœur, à la palpation vibration systolique légère, pas de choc épigastrique.

A l'auscultation les battements sont un peu rapides mais réguliers ; pas d'intermittences, ni de faux pas.

Les bruits sont assez forts, bien frappés, un peu sourds, pas de diminution du premier bruit aortique.

Pas de signes du côté de l'aorte et des veines du cou.

Le pouls radial est assez rapide, faible, régulier.

Aux poumons : en avant, sonorité normale ; en arrière, très légère diminution de la sonorité et des vibrations aux deux bases, surtout à droite.

A l'auscultation, dans le tiers supérieur en avant et en arrière, respiration ample, forte et prolongée avec quelques ronchus et sibilances ; aux deux bases la respiration est plus rude et les râles humides assez gros peu nombreux, prédominant dans le tiers inférieur mais non répartis en foyers, pas de souffle ni de râles fins.

Toux fréquente, sans dyspnée : le crachoir est vide.

Pas de troubles de la miction.

Urines, léger disque d'albumine,

Température : 39°3 à l'entrée.

8 avril. — Les taches rosées constatées il y a deux jours, mais alors récentes et rares, ont beaucoup augmenté de nombre, et sont relativement confluentes. Un peu de gargouillement, mais constipation, la langue est étalée avec empreintes dentaires, rouge sur les bords, mais très saburrale au milieu.

La malade se plaint de tousser beaucoup depuis le début de sa maladie : la toux augmentée par les bains provoque des vomissements.

Elle nie toute hémoptysie, toute bronchite antérieure.

En arrière, au sommet gauche submatité, respiration bronchique très soufflante sans râles; bronchophonie et exagération des vibrations; un peu d'obscurité au sommet droit. Dans le reste des poumons respiration normale sans obscurité ni râles.

La toux est sèche sans expectoration.

18 avril. — Etat général bon, toux persiste.

25 avril. — On commence aujourd'hui l'alimentation.

27 avril. — La malade attire l'attention sur une douleur ayant débuté il y a trois jours au niveau du sein gauche et qui a commencé à décroître depuis hier.

On constate une induration profonde située dans la glande immédiatement au-dessous du mamelon. La peau n'est ni adhérente ni rouge : le nodule est assez dur à périphérie diffuse.

29 avril. — L'induration du sein a beaucoup diminué, n'est plus douloureuse, mais est encore perceptible dans la profondeur.

6 mai. — La malade sort de l'hôpital.

Numération des globules blancs

Dates	Jour de la maladie	Nombre de globules blancs
—	—	—
8 avril	8 ^e jour	3.300
10 —	10 ^e —	3.300
13 —	13 ^e —	1.500
15 —	15 ^e —	2.900
17 —	17 ^e —	2.200
19 —	19 ^e —	3.700
21 —	21 ^e —	5.500
23 —	23 ^e —	6.500
24 —	24 ^e —	7.200
25 —	25 ^e —	9.000
27 —	27 ^e —	7.400
29 —	29 ^e —	6.400
2 mai	32 ^e —	5.600
4 —	34 ^e —	6.100
6 —	36 ^e —	5.900

OBSERVATION V

Fièvre typhoïde avec bronchite et albuminurie intense. — Guérison

Antoinette G..., trente-cinq ans, journalière, entrée à l'Hôtel-Dieu le 2 avril 1899, dans le service de M. le professeur Lépine.

Père mort d'affection hépatique. Mère bien portante.

Huit frères vivants : un mort en bas âge.

Mariée, pas d'enfants, pas de fausses couches.

Réglée régulièrement, sauf depuis le mois de janvier où la malade a eu des pertes peu abondantes.

A dix-huit ans, chlorose.

Bonne santé habituelle.

Depuis quatre à cinq mois, la malade a eu des troubles gastriques : amaigrissement considérable.

Depuis trois semaines courbature, céphalée intense, légères épistaxis, diarrhée abondante ; pas de douleur abdominale bien intense.

Actuellement, la malade est très abattue, la respiration est fréquente, le pouls est à 120, les pupilles sont un peu dilatées.

A l'examen de l'abdomen, on constate quelques taches rosées : la douleur dans la fosse iliaque droite est très nette ; pas de gargouillement.

La rate est perceptible à la percussion.

La diarrhée persiste, mais aujourd'hui semble diminuée.

Au cœur, bruits normaux.

Aux deux poumons, râles de bronchite généralisés.

Urines, albumine assez abondante.

Séro-diagnostic, positif.

La malade n'a pas pris de bains avant son entrée, et a été traitée par la quinine et des lavements froids.

Traitement par la méthode de Brand.

4 avril. — Cœur rapide, premier bruit un peu sourd, pouls dicrote, 116.

5 avril. — Urines, beaucoup d'albumine.

Cœur toujours très rapide.

On donne XX gouttes de digitaline.

13 avril. — Assez nombreux râles sous-crépitaux aux deux bases ; avec prédominance à gauche.

18 avril. — Persistance de râles nombreux et disséminés.

23 avril. — L'état général semble assez bon, toujours un peu de bronchite. La maladie semble entrer en convalescence.

30 avril. — Bon état général, l'amélioration continue.

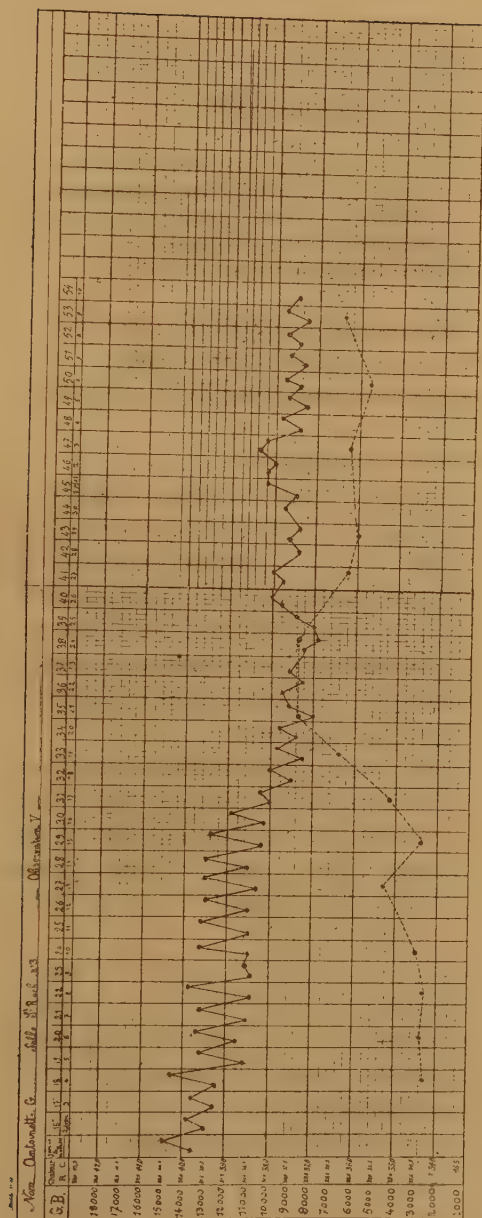
3 mai. — Depuis deux jours, légère recrudescence de la température : toutefois pas d'autres signes extérieurs de rechute ou de complications.

8 mai. — La température est redevenue normale depuis trois jours et la maladie est en voie de guérison.

15 mai. — La maladie sort guérie.

Numération des globules blancs

Dates	Jour de la maladie	Nombre des globules blancs
4 avril	18 ^e jour	2.500
6 —	20 ^e —	2.800
8 —	22 ^e —	2.700
10 —	24 ^e —	3.000
13 —	27 ^e —	4.500
15 —	29 ^e —	2.900
17 —	31 ^e —	4.200
19 —	33 ^e —	6.300
21 —	35 ^e —	8.300
24 —	38 ^e —	8.400
27 —	41 ^e —	6.200
29 —	43 ^e —	6.000
3 mai	47 ^e —	6.300
6 —	50 ^e —	5.400
9 —	53 ^e —	6.800



OBSERVATION VI

Arthropathie des deux pieds ayant commencé fin mars, et rapidement guérie sous l'influence du salicylate, vraisemblablement « d'origine rhumatismale ». Dothiénentérie bien accentuée à partir du 15 avril, et paraissant dater de la fin du mois dernier. — Taches rosées le 24 avril, devenues confluentes et remarquables. — Guérison.

Pierre R., dix-neuf ans, pâtissier, entré le 4 avril 1899, dans le service de M. le professeur Lépine.

Père vivant bien portant. Mère morte en couches. Frères bien portants.

Très bonne santé habituelle.

Il y a une huitaine de jours, le malade ressentit au niveau de l'articulation du cou de pied des douleurs peu vives qui ne l'empêchèrent pas de travailler et disparaissaient au repos. — Quelques sueurs nocturnes, un peu de fièvre.

Le vendredi, 31 mars, apparition d'un léger gonflement.

Le samedi les douleurs deviennent plus vives et le gonflement s'accroît : le malade continua néanmoins à travailler, ainsi que le lendemain.

Mais dimanche soir, la tuméfaction augmente encore et atteignait l'articulation tibio-tarsienne des deux côtés et les articulations métatarso-phalangiennes surtout à droite.

Les mouvements articulaires, très douloureux, étaient devenus à peu près impossibles : le malade s'alita le lendemain : il avait de la fièvre.

Actuellement, le gonflement aurait diminué d'après le malade : on en constate cependant aux articulations du cou de pied et à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil des deux côtés. Rien aux autres articulations. Peu de localisations péri-articulaires.

Au cœur : premier bruit un peu sourd.

On donne 6 grammes de salicylate de soude.

14 avril. — Rythme pendulaire des bruits du cœur.

17 avril. — Hier, le malade s'est plaint d'avoir la diarrhée depuis *trois jours*. En même temps, on note de la fièvre, de l'anorexie, le pouls est dicrote, T. : 40°4 ce matin. Aux poumons, on constate des râles diffus de bronchite avec prédominance à gauche. Sur les piliers gauches du voile du palais on voit des ulcérations. Langue sèche et rôtie. Gargouillement dans la fosse iliaque droite.

18 avril. — La rate descend jusqu'au niveau des fausses côtes.

Pouls 128.

Rythme pendulaire des bruits du cœur.

Urines : disque d'albumine et disque d'acide urique.

Le malade est soumis au traitement par les bains froids.

19 avril. — Les râles de bronchite n'ont pas diminué.

Les bruits du cœur ont toujours un rythme un peu pendulaire.

La langue est bonne.

20 avril. — Ce matin le rythme cardiaque est un peu moins pendulaire : l'urine est moins albumineuse.

Le pouls est à 120.

22 avril. — Hier le malade aurait eu une légère hémorragie intestinale, mais cela n'est pas certain ; les personnes qui soignent le malade ont seulement remarqué un peu de sang au niveau de l'anus après une selle qui ne semblait pas contenir de sang.

24 avril. — Le malade a un peu de gargouillement dans la fosse iliaque droite.

Pas de selles depuis trois jours. Séro-diagnostic : négatif.

Les globules blancs n'ont pas diminué de nombre.

Pas de taches rosées jusqu'à ce jour : pour la première fois on voit des papules un peu surélevées à peine roses, s'effaçant quand on tire la peau.

27 avril. — Les taches deviennent très confluentes.

Les bruits du cœur sont faibles.

On donne XV gouttes de digitaline.

Toujours pas de diminution du nombre des leucocytes.

28 *avril*. — Tâches de plus en plus nettes : elles sont même remarquables par leur coalescence, elles sont volumineuses et beaucoup sont vésiculeuses.

Le séro-diagnostic qui avait été négatif, il y a quelques jours, est aujourd'hui positif.

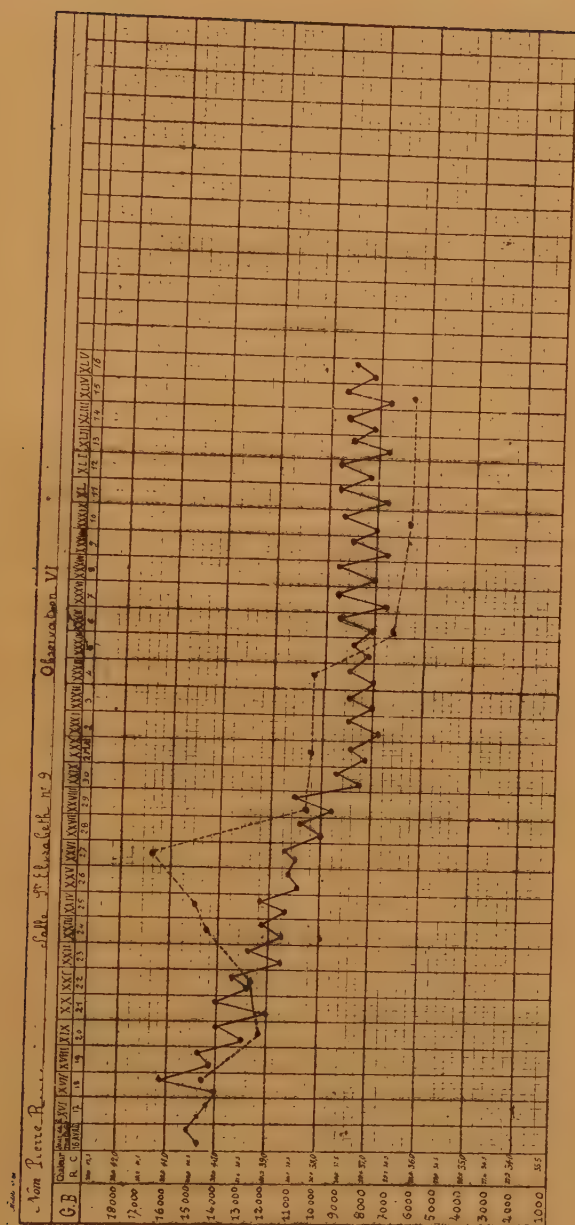
7 *mai*. — Les tâches ont complètement disparu depuis huit jours, la température est devenue normale et l'état général est assez bon.

25 *mai*. — La convalescence se prolonge sans incident.

4 *juin*. — Le malade sort guéri.

Numération des globules blancs

Dates	Jour de la maladie	Nombre de globules blancs
18 avril	17 ^e jour	14.500
20 —	19 ^e —	12.300
22 —	21 ^e —	13.000
24 —	23 ^e —	14.100
25 —	24 ^e —	15.000
27 —	26 ^e —	16.900
29 —	28 ^e —	10.700
1 ^{er} mai	30 ^e —	10.500
4 —	33 ^e —	10.400
6 —	35 ^e —	7.300
10 —	39 ^e —	6.800
15 —	44 ^e —	6.700



CONCLUSIONS

I. — La leucocytose au cours de la fièvre typhoïde a une marche différente suivant que la maladie évolue normalement ou qu'au contraire elle s'accompagne de rechutes ou de complications.

II. — Au cours d'une fièvre typhoïde normale, de moyenne intensité, se terminant par la guérison, l'évolution leucocytaire est la suivante :

a) Pendant la période de début, le nombre des globules blancs diminue et tombe au-dessous du taux normal; il y a *hypoleucocytose*.

b) Pendant la période d'état, l'hypoleucocytose du début persiste.

c) Pendant la période de défervescence, qui annonce la convalescence, le nombre des leucocytes augmente progressivement pour s'élever au-dessus du chiffre normal. Cette *hyperleucocytose* devient ainsi un des facteurs principaux de la réaction de défense de l'organisme; elle persiste plus ou moins longtemps, le plus souvent de cinq à six jours, puis le nombre des globules blanc redevient normal.

III. — S'il survient une complication, elle s'accompagne le plus souvent d'une augmentation brusque des leucocytes.

IV. — Dans le cas de rechute il se produit un abaissement du nombre des globules blancs, puis à partir de ce moment, la leucocytose continue à évoluer comme si la fièvre typhoïde venait seulement de débiter.

VU :

Le Président de thèse,
LÉPINE

VU :

Le Doyen,
LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- | | |
|----------------------|--|
| Achalme..... | Immunité dans les maladies infectieuses (Bibl. Charcot-Debove). |
| Andral..... | Cliniques médicales, t. I. |
| Aporti et Radaeli.. | Compte rendu du XI ^e Congrès international des sciences médicales de Rome, 1894. |
| Brouardel et Thoinot | La fièvre typhoïde. Paris, Baillière, 1895. |
| — | Traité de médecine, t. I, p. 698. |
| Bonne..... | Variations du nombre des globules blancs du sang dans quelques maladies. Thèse Paris, 1875. |
| Besredka..... | De la leucocytose dans la diphtérie (<i>Annales de l'Institut Pasteur</i> , n ^o 5, 1898). |
| Biegansky..... | Leucocytose bei der croupsoesen Pneumonie (<i>Deutsches Archiv. für klinische Medicin.</i> Bd. LIII). |
| Boeckmann..... | Ueber die quantitav. Verhaeltnisse des Blutkoerperchen im Fieber (<i>Archiv. f. klin. Medicin.</i> , XXIX). |
| Blum..... | Ueber Leukopenische Blutbefunde bei Infectionkrankheiten (<i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> , 1899). |
| Curschmann..... | Abdominal typhus (<i>Encyclopédie de Nothnagel</i> , 1898, p. 160). |

- Chatenay..... Réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales (Thèse Paris, 1891).
- Khetagouroff..... Altérations du sang dans la fièvre typhoïde (Thèse Saint-Pétersbourg, 1891).
- Chantemesse et Rey Note sur la formule hémoleucocytaire dans l'érysipèle (*Compte rendu, Société Biologie*, 18 janvier 1899).
- Chantemesse..... Le globule blanc (*Presse médicale*, 7 décembre 1898).
- Courmont Paul..... Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. Séro-pronostic de la fièvre typhoïde (Thèse de Lyon, 1897).
- Dechambre..... Dictionnaire des sciences médicales (Art. fièvre typhoïde).
- Demoor..... *Journal des sciences médicales de Bruxelles*, 1895.
- Everard et Demoor. Modifications des globules blancs dans les maladies infectieuses (*Ann. de la Société des sciences médicales de Bruxelles*, 1892).
- Everard, Demoor et Massart..... Modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation (*Ann. Pasteur*, 1893, n° 2).
- Gilbert..... Séméiologie du sang. In *Traité de médecine Charcot, Bouchard*, t. II, p. 485.
- Gilbert et Lyon.... *Archives générales de médecine*, 1894, p. 598.
- Gostling..... On the increase in number of white corpuscles in the blood in inflammation. (*Medic. Chir. Trans.* LI, 1887).
- Gabritchweski..... Leucocytose dans la diphtérie (*Annales Institut Pasteur*, 1894).
- Grawitz..... Klinische Pathologie des Blutes, 1896.
- Goldscheider et Jacob. Ueber die Variationen der Leucocytose (*Zeitschrift für klinische Medizin*. Bd. xxv).
- Hayem..... Du sang et de ses altérations anatomiques, Masson, 1889.

- Halla Zeitschrift für Heilkunde, 1883. Bd. iv.
- Hibbard et White.. La leucoeytose du travail et de de la puerpéralité (*The journal of experiment. medicin.*, 1898).
- Jaccoud Dictionnaire de médecine. Art. fièvre typhoïde.
- Traité de Pathologie.
- Benoît-Jeannin Etude sur la valeur globulaire dans les maladies (Thèse Lyon, 1887).
- Jolly Recherches sur la valeur morphologique des globules blancs (Thèse Paris, 1898).
- Jez Der abdominaltyphus, Wien, 1897.
- Koelner Beitrag zur Kenntniss der Blutveraenderungen bei Typhus abdominalis (*Deutsches Archiv. für klinische Medicin.* Bd. LXI.)
- Koblauk Zur Kenntniss des Verhaltens der Blutkoerperschen bei Anæmie, etc. Berlin, 1889.
- Krebs Beitrag zur entzündliche Leucocytose.
- Kikodze Anat. path. du sang d' l'inflammat. fibrin. du poumon (Thèse Saint-Pétersbourg, 1890).
- Lépine et Lyonnet.. Sur les effets de la toxine typhique chez le chien (*Revue de médecine*, novembre 1898).
- Leredde et Lœper.. L'équilibre leucocytaire (*Presse médicale*, mars 1899).
- Leredde et Bezançon Principales formes cellulaires des tissus conjonctifs et du sang (*Presse médicale*, novembre 1898).
- Von Limbeck. . . . Grundriss der Klinischen Pathologie des Blutes. Iena, 1892.
- V. Limbeck Ueber entzündliche Leucocytose (*Prager medicinische Wochenschrift*, 1890).
- Klinisches und Experimentelles zur entzündlichen Leucocytose (*Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. x.
- Loewit Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes, Iena, 1892.

- Laptschinsky Zur Pathologie des Blutes (*Centralblatt für die medic. Wissenschaften*, 1874).
- Laehr..... Ueber das Auftreten von Leucocytose bei croupösen Pneumonie (*Wochenschrift*, 1893).
- Metchnikoff Théorie des phagocytes (*Annales Pasteur*, 1887).
- Massart et Bordet. Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne (*Annales Pasteur*, juillet 1891).
- Monnot..... De la leucocytose symptomatique de l'hyperthermie et de la cachexie fébriles (Thèse de Lyon, 1888).
- Maragliano C. R. du XI^e Congrès international des sciences médicales de Rome, 1894.
- Meunier (H)..... Leucocytose dans la coqueluche (*Archiv. de médéc. des enfants*, avril 1898).
- Muir..... Nature et signification de la leucocytose (*Brit. med. Journ.*, septembre 1898).
- Nicolas et Courmont Des modifications du nombre des leucocytes produites par la toxine diphthérique (*Archiv. de médecine expériment.*, novembre 1897).
- Orion..... De l'examen du sang au point de vue du diagnostic des maladies aiguës (*Archiv. de médecine milit.*, octobre 1890).
- Pilon..... Les globules blancs sécréteurs de substances thermogènes (*C. R. Société Biologie*, Paris, 1896).
- Pick..... Klinische Beobachtungen über die entzündliche Leucocytose (*Prager medizinische Wochenschrift*, 1890).
- Pée..... Untersuchungen über Leucocytose, Berlin, 1890.
- Rieder..... Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose und verwandter Zustände des Blutes, Leipzig, 1892.
- Stiénon..... De la leucocytose dans les maladies infectieuses (*Ann. de la Société royale des sciences médic. de Bruxelles*, t. V, fasc. 1 et 2, 1896).

- Sadler. Klinische Untersuchungen über die Zahl
d. Corpuscul. Elemente und d. haemo-
globingehalt des Blutes (*Fortschritte
der medicin. Bd. x*).
- Schultz *Deutsch. Archiv. f. klin. Medicin.*, 1893
- Soulier. La réaction défensive et son schéma.
Paris, Masson, 1899.
- Tumas. Ueber die Schwankungen der Blutkörper-
chenzahl und des Hoemoglobingehaltes
(*Archiv. für klinische Medicin. Bd
XLI*).
- Türck Klinische Untersuchungen über das Verhal-
ten des Blutes bei acuten Infections-
krankheiten, Wien, 1898.
- Virchow. Cellularpathologie in ihrer Begründung
auf physiologie und pathol. Gewebelehre,
Berlin, 1859.
- Werigo. Les globules blancs comme protecteurs
du sang (*Ann. Pasteur*, 1892).
- Winternitz Ueber Leucocytose nach Kaelte Wirkung
(*Centralblatt f. klin. Medicin.*, 1893).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE PREMIER. — De la leucocytose dans les maladies infectieuses.....	7
CHAPITRE II. — Leucocytose au cours de la fièvre typhoïde. — Historique.....	26
CHAPITRE III. — De la leucocytose au cours de l'intoxi- cation typhique expérimentale.....	39
CHAPITRE IV. — Etude clinique de la leucocytose au cours de la fièvre typhoïde.....	58
CHAPITRE V. — Méthode de numération des globules blancs. — Observations.....	73
CONCLUSIONS.....	100
BIBLIOGRAPHIE.....	102

